

File 351] Derwent WPI 1963-2008/UD=200833  
(c) 2008 The Thomson Corporation. All rights reserved.

? s pn=de 10063223

S1 1 S PN=DE 10063223

? t 1/9/1

1/9/1

Fulltext available through: [Order File History](#)

Derwent WPI

(c) 2008 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0012746624 & & Drawing available

WPI Acc no: 2002-599526/200264

XRAM Acc no: C2002-169352

**Drug formulation useful e.g. for treating angina or hypertension contains thieno (2,3-d) pyrimidine derivative phosphodiesterase V inhibitor and antithrombotic agent, calcium antagonist or prostaglandin,**

Patent Assignee: EGGENWEILER H (EGGE-I); EIERMANN V (EIER-I); MERCK PATENT GMBH (MERE)

Inventor: EGGENWEILER H; EGGENWEILER H M; EIERMANN V

Patent Family ( 17 patents, 94 & countries )

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
WO 2002049650	A2	20020627	WO 2001EP13915	A	20011128	200264	B
AU 200227957	A	20020701	AU 200227957	A	20011128	200264	E
DE 10063223	A1	20020620	DE 10063223	A	20001219	200264	E
DE 10063885	A1	20020711	DE 10063885	A	20001221	200264	E
DE 10064992	A1	20020627	DE 10064992	A	20001223	200264	E
NO 200302772	A	20030618	WO 2001EP13915	A	20011128	200359	E
			NO 20032772	A	20030618		
CZ 200301754	A3	20030917	WO 2001EP13915	A	20011128	200364	E
			CZ 20031754	A	20011128		
EP 1347761	A2	20031001	EP 2001989533	A	20011128	200365	E
			WO 2001EP13915	A	20011128		
SK 200300808	A3	20031007	WO 2001EP13915	A	20011128	200369	E
			SK 2003808	A	20011128		
KR 2003059351	A	20030707	KR 2003708155	A	20030618	200377	E
BR 200116255	A	20031230	BR 200116255	A	20011128	200409	E
			WO 2001EP13915	A	20011128		
HU 200303289	A2	20040128	WO 2001EP13915	A	20011128	200415	E
			HU 20033289	A	20011128		
US 20040072846	A1	20040415	WO 2001EP13915	A	20011128	200426	E
			US 2003451118	A	20030619		

F11

JP 2004516269	W	20040603	WO 2001EP13915	A	20011128	200436	E
			JP 2002550990	A	20011128		

CN 1481242	A	20040310	CN 2001820820	A	20011128	200437	E
MX 2003005405	A1	20031101	WO 2001EP13915	A	20011128	200468	E
			MX 20035405	A	20030616		
ZA 200305537	A	20041229	ZA 20035537	A	20030717	200505	E

Priority Applications (no., kind, date): DE 10063223 A 20001219; DE 10063885 A 20001221; DE 10064992 A 20001223

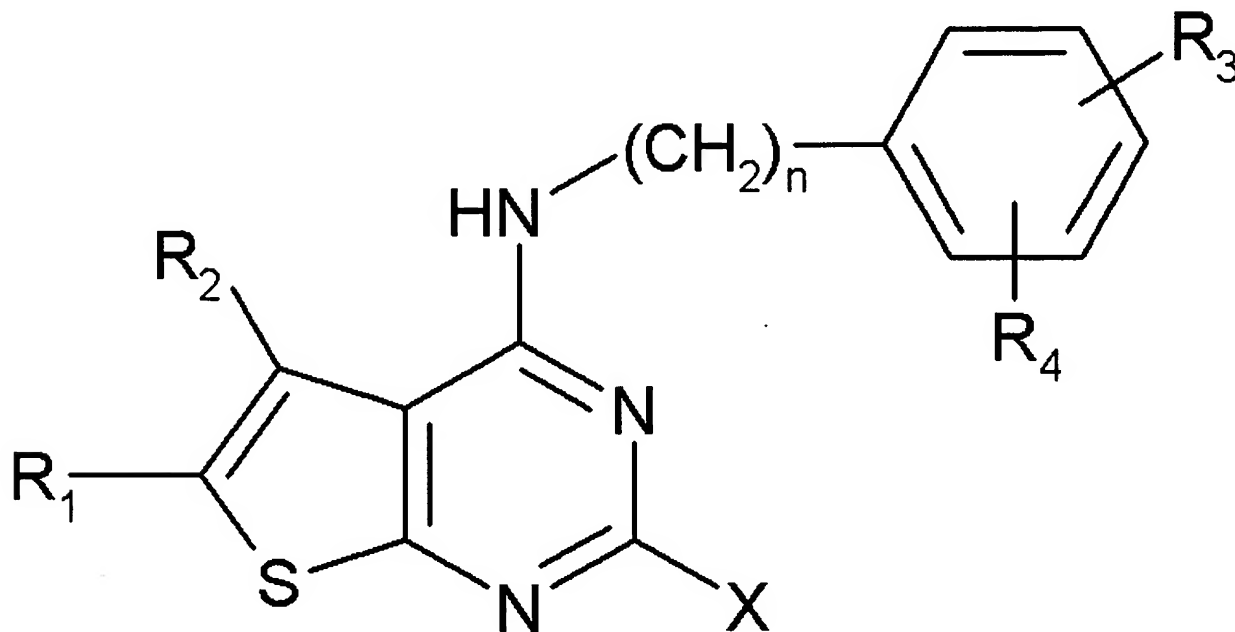
#### Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes		
WO 2002049650	A2	DE	96	0			
National Designated States,Original	AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW						
Regional Designated States,Original	AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZM ZW						
AU 200227957	A	EN			Based on OPI patent	WO 2002049650	
NO 200302772	A	NO			PCT Application	WO 2001EP13915	
CZ 200301754	A3	CS			PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
EP 1347761	A2	DE			PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
Regional Designated States,Original	AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR						
SK 200300808	A3	SK			PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
BR 200116255	A	PT			PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
HU 200303289	A2	HU			PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
US 20040072846	A1	EN			PCT Application	WO 2001EP13915	
JP 2004516269	W	JA	172		PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
MX 2003005405	A1	ES			PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
ZA 200305537	A	EN	99				

Alerting Abstract WO A2

NOVELTY - New pharmaceutical formulations contain a thieno (2,3-d) pyrimidine derivative PDE V inhibitor (I) and an antithrombotic agent (II), a calcium antagonist (III) or a prostaglandin or its derivative (IV).

DESCRIPTION - New pharmaceutical formulations contain at least one of thieno (2,3-d) pyrimidine derivative PDE V inhibitors of formula (I) and their salts and/or solvates, and at least one antithrombotic agent (II), calcium antagonist(s) (III) or prostaglandin(s) or their derivative(s) (IV).



(I)

&

- $R_1, R_2 =$  H, A or hamn lo, but not both H; or  
 $R_1 + R_2 =$  3-5C alkylene;  
 $R_3, R_4 =$  H, A, OH, OA or halo; or  
 $R_3 + R_4 =$  3-5C alkylene,  $OCH_2CH_2$ ,  $OCH_2O$  or  $OCH_2CH_2O$ ;  
 $X =$   $R_5$  or  $R_6$ , both monosubstituted by  $R_7$ ;  
 $R_5 =$  1-10C alkylene (optionally having one or two  $CH_2$  groups replaced by  $CH=CH$ ) or -  
 $C_6H_4-(CH_2)_m-$ ;  
 $R_6 =$  6-12C cycloalkylalkylene;  
 $R_7 =$   $COOH$ ,  $COOA$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHA$ ,  $CON(A)_2$  or  $CN$ ;  
 $A =$  1-6C alkyl;  
 $m =$  1 or 2; and  
 $n =$  0-3.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for:

1. the use of 5-(4-(3-chloro-4-methoxy-benzylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-(1)-benzothieno (2,3-d) pyrimidin-2-yl)-valeric acid (Ia) as the ethanolamine salt for the production of a medicament for treating pulmonary hypertension, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, cor pulmonale and/or right cardiac insufficiency; and
2. kits including (Ia) ethanolamine salt and (II), (III) or (IV) in separate packaging.

**ACTIVITY** - Antianginal; hypotensive; cardiant; antiarteriosclerotic; vasotropic; cerebroprotective; antiinflammatory; antiasthmatic; antiallergic; ophthalmological; cytostatic; nephrotropic; hepatotropic.

**MECHANISM OF ACTION** - Phosphodiesterase V (PDE V) inhibitor.

**USE** - The formulations are used in the production of medicaments for treating angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, cor pulmonale, right cardiac insufficiency, atherosclerosis, reduced cardiovascular patency conditions, peripheral vascular disease, stroke, bronchitis, allergic or chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumors, renal insufficiency, liver cirrhosis or female sexual dysfunction; 5-(4-(3-chloro-4-methoxy-benzylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-(1)-benzothieno (2,3-d) pyrimidin-2-yl)-valeric acid (Ia) as the ethanolamine salt is used for the production of a medicament for treating pulmonary hypertension, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, cor pulmonale and/or right cardiac insufficiency; (all claimed).

**ADVANTAGE** - The formulations are more effective than prior art medicaments for the same purposes.

### Technology Focus

**PHARMACEUTICALS** - Preferred Components: (I) is (Ia) ethanolamine salt. (II) is a vitamin K antagonist (specifically dicumarol, phenindione, warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, ethyl-biscoumacetate, clorindione, diphenadione or tiocloamarol), a heparin compound (specifically heparin, antithrombin III, dalteparin, enoparin, nadroparin, pamaparin, reviparin, danaparoid, tinzaparin or sulodexide), a thrombocyte aggregation inhibitor (specifically diltazole, cloricromen, picotamide, clopidogrel, ticlopidine, acetylsalicylic acid, dipyridamole, calcium carbassalate, epoprostenol, indobufen, iloprost, abciximab, tirofiban, aloxiprin or intrifiban), an enzyme (specifically streptokinase, alteplase, anistreplase, urokinase, fibrinolysin, brinase, reteplase or saruplase) a factor Xa or Factor VIIa inhibitor, a blood platelet glycoprotein receptor IIb/IIIa antagonist or another antithrombotic agent (specifically defibrotide, desirudin or lepirudin). (III) is a selective calcium antagonist, specifically a dihydropyridine derivative (especially amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, lacidipine, nilvadipine, manidipine, bamidipine or lercanidipine), a phenylalkylamine derivative (especially verapamil or gallopamil), a benzothiazepine derivative (especially diltiazem) or another selective calcium antagonist (especially mibefradil); or a non-selective calcium antagonist (specifically fendiline, bepridil, lidoflazine or perhexiline). (IV) is a prostaglandin (PGE<sub>1</sub>), dinoprost (PGF<sub>2</sub>), dinoprostone (PGE<sub>2</sub>), epoprostenol sodium (PGI<sub>2</sub>; prostacyclin sodium), gemeprost, iloprost, latanoprost, misoprostol, sulprostone, carboprost thromethamine, dinoprost thromethamin, lipoprost, metenoprost or tiaprost.

**Title Terms /Index Terms/Additional Words:** DRUG; FORMULATION; USEFUL; TREAT; ANGINA; HYPERTENSIVE; CONTAIN; THIENO; PYRIMIDINE; DERIVATIVE; PHOSPHODIESTERASE; INHIBIT; ANTITHROMBOTIC; AGENT; CALCIUM; ANTAGONIST; PROSTAGLANDIN

### Class Codes

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
-----	-------------	-------	----------	--------	--------------

A61K-031/519; A61K-045/06			Main		"Version 7"		
A61K-0031/519	A	I		R	20060101		
A61K-0045/06	A	I		R	20060101		
A61P-0001/04	A	I	L	R	20060101		
A61P-0001/16	A	I	L	R	20060101		
A61P-0011/00	A	I	L	R	20060101		
A61P-0011/02	A	I	L	R	20060101		
A61P-0011/06	A	I	L	R	20060101		
A61P-0013/12	A	I	L	R	20060101		
A61P-0015/08	A	I	L	R	20060101		
A61P-0015/10	A	I		R	20060101		
A61P-0027/06	A	I	L	R	20060101		
A61P-0029/00	A	I	L	R	20060101		
A61P-0003/14	A	I	L	R	20060101		
A61P-0031/04	A	I	L	R	20060101		
A61P-0035/00	A	I	L	R	20060101		
A61P-0037/08	A	I	L	R	20060101		
A61P-0043/00	A	I	L	R	20060101		
A61P-0007/02	A	I	L	R	20060101		
A61P-0009/00	A	I	L	R	20060101		
A61P-0009/04	A	I	L	R	20060101		
A61P-0009/08	A	I		R	20060101		
A61P-0009/10	A	I	L	R	20060101		
A61P-0009/12	A	I	L	R	20060101		
A61P-0009/14	A	I	L	R	20060101		
A61K-0031/519	C	I		R	20060101		
A61K-0045/00	C	I		R	20060101		
A61P-0001/00	C	I	L	R	20060101		
A61P-0011/00	C	I	L	R	20060101		
A61P-0013/00	C	I	L	R	20060101		
A61P-0015/00	C	I		R	20060101		
A61P-0027/00	C	I	L	R	20060101		
A61P-0029/00	C	I	L	R	20060101		
A61P-0003/00	C	I	L	R	20060101		
A61P-0031/00	C	I	L	R	20060101		
A61P-0035/00	C	I	L	R	20060101		
A61P-0037/00	C	I	L	R	20060101		
A61P-0043/00	C	I	L	R	20060101		
A61P-0007/00	C	I	L	R	20060101		
A61P-0009/00	C	I		R	20060101		

US Classification, Issued: 514260.1

File Segment: CPI

DWPI Class: B02; B04; B05; D16

Manual Codes (CPI/A-N): B06-F03; B06-F05; B14-E10C; B14-F01B; B14-F01D; B14-F02B; B14-F02D; B14-F07  
; B14-G02A; B14-H01; B14-K01; B14-K01A; B14-N03; B14-N10; B14-N12; B14-P02; D05-C03; D05-H01

### Chemical Indexing

Derwent Registry Numbers: 0034-U; 0159-U; 0264-U; 0487-U; 1233-U; 1361-U; 1867-U; 1879-U

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* M905 M904 M910 C316 J0 J011 J111 K0 K3 K340 K4 K421 M423 M431 M782  
P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R01867-K  
R01867-M R01867-T R17645-K R17645-M R17645-T 134012-U 96796-K 96796-M  
96796-T 96796-U 96799-U

\*02\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA02HD-K RA02HD-M RA02HD-T 87569-K 87569-M 87569-T

\*03\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA5YFL-K RA5YFL-M RA5YFL-T 92259-K 92259-M 92259-T

\*04\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA7ZOR-K RA7ZOR-M RA7ZOR-T 148943-K 148943-M 148943-T

\*05\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA6BPX-K RA6BPX-M RA6BPX-T 105547-K 105547-M 105547-T

\*06\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA2MBE-K RA2MBE-M RA2MBE-T 123395-K 123395-M 123395-T

\*07\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA2II5-K RA2II5-M RA2II5-T 173313-K 173313-M 173313-T

\*08\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA0TJA-K RA0TJA-M RA0TJA-T 108097-K 108097-M 108097-T

\*09\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA00GC-K RA00GC-M RA00GC-T 184598-K 184598-M 184598-T

\*10\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA02AH-K RA02AH-M RA02AH-T 107856-K 107856-M 107856-T

\*11\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA0VJ3-K RA0VJ3-M RA0VJ3-T 111065-K 111065-M 111065-T

\*12\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA3GNU-K RA3GNU-M RA3GNU-T 87487-K 87487-M 87487-T

\*13\* M905 M904 M910 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721  
P723 P814 P820 P922 R01879-K R01879-M R01879-T 109946-K 109946-M  
109946-T 109946-U

\*14\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA0TN7-K RA0TN7-M RA0TN7-T 95143-K 95143-M 95143-T

\*15\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA7TCN-K RA7TCN-M RA7TCN-T 89214-K 89214-M 89214-T

\*16\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA462N-K RA462N-M RA462N-T 105505-K 105505-M 105505-T

\*17\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA3GNT-K RA3GNT-M RA3GNT-T 106567-K 106567-M 106567-T

\*18\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA0X86-K RA0X86-M RA0X86-T 92443-K 92443-M 92443-T

\*19\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA2MB4-K RA2MB4-M RA2MB4-T 135620-K 135620-M 135620-T

\*20\* M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814  
P820 P922 RA43WH-K RA43WH-M RA43WH-T 158438-K 158438-M 158438-T

Chemical Fragment Codes (M2):

\*21\* M905 M904 M910 D014 D019 D120 D199 J5 J523 L9 L942 L999 M1 M126 M132  
M280 M311 M321 M342 M412 M431 M512 M520 M530 M540 M782 P431 P522 P526  
P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R00264-K R00264-M R00264-T  
129527-K 129527-M 129527-T 129527-U

\*22\* M905 M904 G010 G036 G111 G212 J5 J562 M1 M113 M280 M320 M414 M431 M510  
M520 M532 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820  
P922 R07337-K R07337-M R07337-T 37766-K 37766-M 37766-T

\*23\* M905 M904 M910 D014 D120 G010 G100 J5 J522 J581 L9 L942 M1 M123 M132  
M210 M211 M262 M281 M312 M321 M332 M343 M372 M391 M412 M431 M511 M520  
M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922  
R00487-K R00487-M R00487-T R14664-K R14664-M R14664-T 156531-U 36645-K  
36645-M 36645-T 36645-U

\*24\* M905 M904 D014 D120 G010 G100 H4 H401 H421 H8 J5 J521 L9 L942 M1 M123  
M132 M280 M313 M321 M331 M340 M342 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782  
P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R01253-K  
R01253-M R01253-T 103848-K 103848-M 103848-T

\*25\* M905 M904 D014 D120 G013 G100 H3 H341 H4 H401 H421 H8 J5 J521 J581 L9  
L942 M1 M123 M132 M210 M211 M262 M281 M312 M321 M332 M343 M372 M391  
M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721  
P723 P814 P820 P922 RA4FNO-K RA4FNO-M RA4FNO-T 86318-K 86318-M 86318-T

\*26\* M905 M904 D014 D019 D120 D199 H4 H402 H422 H8 J0 J011 J2 J271 J5 J522  
L9 L942 L999 M1 M126 M132 M210 M212 M272 M281 M311 M321 M343 M372 M391  
M412 M431 M512 M520 M530 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721  
P723 P814 P820 P922 RA7TCI-K RA7TCI-M RA7TCI-T 94614-K 94614-M 94614-T

\*27\* M905 M904 G013 G036 G111 G212 H6 H602 H641 J5 J562 M1 M113 M280 M320  
M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721  
P723 P814 P820 P922 RA7TCJ-K RA7TCJ-M RA7TCJ-T 91353-K 91353-M 91353-T

\*28\* M905 M904 G010 G019 G036 G112 G212 J5 J562 J581 M1 M121 M123 M129 M132  
M135 M139 M150 M280 M311 M321 M343 M372 M391 M414 M431 M510 M520 M533  
M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922  
R09870-K R09870-M R09870-T R10920-K R10920-M R10920-T 93446-K 93446-M  
93446-T

\*29\* M905 M904 D014 D023 D120 H1 H103 H181 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0 J011  
J2 J271 J5 J521 L9 L942 M210 M211 M212 M240 M272 M273 M281 M282 M311  
M312 M321 M332 M342 M349 M373 M381 M391 M412 M431 M511 M520 M530 M540  
M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA2ZQS-K  
RA2ZQS-M RA2ZQS-T 91349-K 91349-M 91349-T

\*30\* M905 M904 F013 F019 F431 F499 G015 G100 H5 H541 H8 J0 J012 J3 J332  
M210 M211 M272 M281 M311 M322 M342 M373 M392 M413 M431 M510 M522 M531  
M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922  
RA4E7F-K RA4E7F-M RA4E7F-T 103997-K 103997-M 103997-T

\*31\* M905 M904 D012 E690 G011 G100 H1 H181 H2 H201 H6 H602 H641 M280 M311  
M321 M342 M373 M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 P431 P522 P526  
P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 01345 R03243-K R03243-M  
R03243-T 108923-K 108923-M 108923-T

\*32\* M905 M904 M910 G011 G100 J0 J012 J1 J131 J2 J241 M210 M211 M262 M281  
M320 M414 M431 M510 M520 M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714  
P721 P723 P814 P820 P922 R00034-K R00034-M R00034-T R06663-K R06663-M  
R06663-T 130269-U 138321-U 87874-K 87874-M 87874-T 87874-U 87878-U

\*33\* M905 M904 M910 D013 D019 D950 F011 F019 F433 F499 H1 H103 H123 H2 H202  
H4 H404 H484 H8 L9 L910 L999 M280 M312 M323 M332 M342 M383 M393 M412  
M431 M511 M522 M530 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723

P814 P820 P922 01586 R00159-K R00159-M R00159-T R07523-K R07523-M  
 R07523-T 93507-K 93507-M 93507-T 93507-U  
 \*34\* M905 M904 D011 D023 D130 H4 H402 H461 H481 H8 J0 J011 J1 J171 M280  
 M314 M315 M321 M331 M332 M342 M372 M373 M391 M412 M431 M511 M520 M530  
 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 01010  
 R03935-K R03935-M R03935-T 94351-K 94351-M 94351-T  
 \*35\* M905 M904 D013 D611 G013 G100 H2 H211 J0 J011 J1 J171 J5 J521 L9 L941  
 M280 M313 M321 M331 M340 M342 M372 M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540  
 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA7TCL-K  
 RA7TCL-M RA7TCL-T 97778-K 97778-M 97778-T  
 \*36\* M905 M904 G032 G033 G630 H4 H402 H461 H481 H7 H720 H721 H731 H8 J0  
 J011 J1 J171 M280 M314 M316 M321 M333 M341 M342 M343 M372 M373 M391  
 M415 M431 M510 M520 M530 M541 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721  
 P723 P814 P820 P922 R06894-K R06894-M R06894-T 97700-K 97700-M 97700-T  
 \*37\* M905 M904 C316 F014 F433 G013 G100 H5 H541 H8 J0 J011 J1 J171 K0 K3  
 K353 M210 M214 M231 M271 M281 M312 M314 M321 M332 M342 M343 M349 M371  
 M373 M391 M413 M431 M510 M521 M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633  
 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA0KVH-K RA0KVH-M RA0KVH-T 99028-K  
 99028-M 99028-T  
 \*38\* M905 M904 F000 F432 M280 M320 M413 M431 M510 M521 M530 M540 M782 P431  
  
 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA1KNF-K RA1KNF-M  
 RA1KNF-T 180947-K 180947-M 180947-T  
 \*39\* M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G014 G100 H6 H602 H608 H642 J0  
 J012 J2 J212 M1 M113 M210 M211 M212 M240 M272 M282 M320 M413 M431 M510  
 M521 M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820  
 P922 R04820-K R04820-M R04820-T 94956-K 94956-M 94956-T  
 \*40\* M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G010 G012 G100 H1 H103 H181 H3  
 H341 J0 J012 J2 J212 M1 M113 M210 M211 M240 M272 M273 M281 M282 M311  
 M312 M321 M332 M342 M373 M383 M391 M413 M431 M510 M521 M532 M540 M782  
 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R06632-K  
 R06632-M R06632-T R16354-K R16354-M R16354-T 44586-K 44586-M 44586-T  
 \*41\* M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G011 G100 H3 H341 J0 J012 J2  
 J212 M1 M113 M210 M211 M272 M282 M320 M413 M431 M510 M521 M531 M540  
 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R03027-K  
 R03027-M R03027-T R11668-K R11668-M R11668-T 6754-K 6754-M 6754-T  
 \*42\* M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G012 G100 H3 H341 J0 J012 J2  
 J212 M1 M113 M210 M211 M212 M240 M272 M282 M320 M413 M431 M510 M521  
 M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922  
 R07654-K R07654-M R07654-T 72610-K 72610-M 72610-T  
 \*43\* M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G013 G100 H7 H721 J0 J013 J2  
 J212 J271 M1 M113 M210 M211 M212 M214 M233 M240 M272 M282 M283 M312  
 M321 M331 M340 M342 M372 M391 M413 M431 M510 M521 M531 M540 M782 P431  
 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R23239-K R23239-M  
 R23239-T 99078-K 99078-M 99078-T  
 \*44\* M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G012 G100 H3 H341 J0 J012 J2  
 J212 K0 L1 L142 M1 M113 M210 M211 M213 M232 M240 M272 M281 M282 M320  
 M413 M431 M510 M521 M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721  
 P723 P814 P820 P922 R06599-K R06599-M R06599-T 102034-K 102034-M  
 102034-T  
 \*45\* M905 M904 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F432 F553 G010 G012 G019



G100 H1 H182 H2 H202 H3 H341 J0 J012 J2 J212 M1 M113 M121 M129 M132  
M139 M150 M210 M211 M240 M272 M281 M282 M311 M312 M321 M332 M342 M343  
M373 M383 M391 M413 M431 M510 M522 M533 M540 M782 P431 P522 P526 P528  
P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA0S56-K RA0S56-M RA0S56-T 100071-K  
100071-M 100071-T

\*46\* M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G010 G012 G019 G100 H1 H103  
H181 H3 H341 J0 J012 J2 J212 M1 M113 M121 M132 M150 M210 M211 M240  
M272 M273 M281 M282 M313 M314 M321 M332 M333 M342 M343 M373 M383 M391  
M413 M431 M510 M521 M533 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721  
P723 P814 P820 P922 RA0PP1-K RA0PP1-M RA0PP1-T 100114-K 100114-M  
100114-T

\*47\* M905 M904 G015 G019 G100 H1 H103 H181 H5 H543 H8 K0 L1 L145 M210 M211  
M272 M273 M281 M283 M312 M315 M321 M332 M333 M342 M343 M371 M373 M391  
M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721  
P723 P814 P820 P922 R06414-K R06414-M R06414-T R11669-K R11669-M  
R11669-T 110073-K 110073-M 110073-T

\*48\* M905 M904 D012 D711 G021 G033 G038 G222 H1 H103 H181 H5 H581 H6 H601  
H641 H8 J0 J011 J2 J261 M210 M211 M213 M232 M240 M272 M273 M281 M311  
M312 M313 M321 M332 M342 M349 M373 M381 M391 M392 M412 M431 M511 M520  
M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922  
RA00K0-K RA00K0-M RA00K0-T 117385-K 117385-M 117385-T

\*49\* M905 M904 G010 G019 G100 H1 H102 H181 M1 M121 M132 M150 M280 M312 M313  
M321 M331 M332 M340 M342 M343 M373 M392 M414 M431 M510 M520 M533 M540  
M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R15911-K  
R15911-M R15911-T 94994-K 94994-M 94994-T

\*50\* M905 M904 F011 F423 G010 G019 G100 H1 H103 H141 H181 H2 H201 H5 H581  
H8 M210 M214 M232 M272 M281 M311 M315 M321 M332 M342 M343 M373 M383  
M391 M413 M431 M510 M521 M532 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714  
P721 P723 P814 P820 P922 R10152-K R10152-M R10152-T R15936-K R15936-M  
R15936-T 88718-K 88718-M 88718-T

\*51\* M905 M904 F011 F014 F553 G013 G014 G019 G100 H1 H182 H2 H202 H6 H601  
H608 H642 J0 J011 J3 J341 M1 M121 M129 M132 M139 M150 M210 M211 M240  
M282 M311 M314 M321 M332 M342 M343 M349 M373 M381 M391 M413 M431 M510  
M521 M533 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820  
P922 R09425-K R09425-M R09425-T R13692-K R13692-M R13692-T 99410-K  
99410-M 99410-T

\*52\* M905 M904 F012 F433 G030 G039 G563 G599 M1 M126 M129 M132 M135 M280  
M312 M321 M332 M343 M413 M431 M510 M521 M530 M542 M782 P431 P522 P526  
P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R10154-K R10154-M R10154-T  
R15928-K R15928-M R15928-T 103643-K 103643-M 103643-T

\*53\* M905 M904 M910 G037 G553 H4 H403 H462 H481 H7 H722 H8 J0 J011 J1 J171  
M280 M315 M322 M331 M332 M342 M372 M373 M391 M415 M431 M510 M520 M530  
M541 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922

R01361-K R01361-M R01361-T 93389-K 93389-M 93389-T 93389-U

\*54\* M905 M904 M910 G037 G553 H4 H402 H461 H481 H7 H722 H8 J0 J011 J1 J171  
J5 J561 M280 M315 M322 M331 M332 M342 M372 M373 M391 M415 M431 M510  
M520 M530 M541 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820  
P922 R01233-K R01233-M R01233-T 93390-K 93390-M 93390-T 93390-U

\*55\* M905 M904 G037 G553 H4 H402 H461 H481 H7 H722 H8 J0 J011 J2 J271 J5

J561 M210 M211 M272 M281 M315 M316 M321 M332 M333 M342 M372 M373 M391  
 M415 M431 M510 M520 M530 M541 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721  
 P723 P814 P820 P922 RA0DVX-K RA0DVX-M RA0DVX-T 95996-K 95996-M 95996-T  
 \*56\* M905 M904 G010 G037 G111 G553 H4 H403 H462 H481 H7 H721 H8 J0 J011 J2  
 J271 M1 M123 M135 M210 M213 M232 M272 M281 M315 M322 M332 M342 M343  
 M372 M373 M391 M414 M431 M510 M520 M531 M541 M782 P431 P522 P526 P528  
 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA01PF-K RA01PF-M RA01PF-T 99169-K  
 99169-M 99169-T  
 \*57\* M905 M904 C316 G010 G037 G111 G553 H4 H402 H461 H481 H5 H541 H7 H722  
 H8 J0 J011 J3 J371 J5 J561 K0 K3 K351 M210 M211 M271 M281 M314 M315  
 M321 M332 M342 M343 M372 M373 M391 M414 M431 M510 M520 M531 M541 M782  
 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA0DVY-K  
 RA0DVY-M RA0DVY-T 108105-K 108105-M 108105-T  
 \*58\* M905 M904 F013 F211 G037 G553 H4 H403 H462 H481 H5 H521 H7 H722 H8 J0  
 J011 J1 J171 M280 M314 M315 M321 M332 M342 M343 M372 M373 M391 M413  
 M431 M510 M521 M530 M541 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723  
 P814 P820 P922 RA01PE-K RA01PE-M RA01PE-T 108904-K 108904-M 108904-T  
 \*59\* M905 M904 D014 D120 F012 F015 F211 G013 G100 H4 H402 H421 H481 H6 H602  
 H608 H621 H641 H8 J5 J521 L9 L942 M1 M123 M126 M129 M132 M135 M280  
 M313 M321 M332 M344 M373 M391 M412 M431 M511 M521 M531 M540 M782 P431  
 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA6PPI-K RA6PPI-M  
 RA6PPI-T 108981-K 108981-M 108981-T  
 \*60\* M905 M904 D013 E850 G015 G100 H1 H102 H121 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0  
 J011 J1 J171 L943 M210 M211 M272 M281 M311 M314 M321 M332 M342 M372  
 M373 M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633  
 P714 P721 P723 P814 P820 P922 40103 RA7ZQ8-K RA7ZQ8-M RA7ZQ8-T  
 586054-K 586054-M 586054-T  
 \*61\* M905 M904 D011 D012 D013 D019 D021 D022 D100 D140 D150 E720 E850 G001  
 G002 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G019 G020 G021 G022 G029 G040  
 G100 G111 G212 G221 G223 H1 H102 H103 H121 H141 H401 H402 H441 H442  
 H541 H542 H600 H608 H609 H621 H622 H641 H642 J011 J131 J171 J231 J271  
 J331 J371 L143 L145 L943 M123 M125 M129 M132 M135 M143 M210 M211 M212  
 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233  
 M240 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M320  
 M321 M322 M331 M332 M333 M340 M342 M372 M373 M391 M412 M431 M511 M512  
 M520 M530 M531 M532 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723  
 P814 P820 P922 01340 01662 40103 41051 41052 0071-89101-K 0071-89101-M  
 0071-89101-T

Ring Index Numbers: (Linked) 01345; 01586; 01010; 40103; 01340; 01662; 40103; 41051; 41052

Specific Compound Numbers: R01867-K; R01867-M; R01867-T; R17645-K; R17645-M; R17645-T; RA02HD-K;  
 RA02HD-M; RA02HD-T; RA5YFL-K; RA5YFL-M; RA5YFL-T; RA7ZOR-K; RA7ZOR-M; RA7ZOR-T;  
 RA6BPX-K; RA6BPX-M; RA6BPX-T; RA2MBE-K; RA2MBE-M; RA2MBE-T; RA2II5-K; RA2II5-M; RA2II5-  
 T; RA0TJA-K; RA0TJA-M; RA0TJA-T; RA00GC-K; RA00GC-M; RA00GC-T; RA02AH-K; RA02AH-M;  
 RA02AH-T; RA0VJ3-K; RA0VJ3-M; RA0VJ3-T; RA3GNU-K; RA3GNU-M; RA3GNU-T; R01879-K; R01879-  
 M; R01879-T; RA0TN7-K; RA0TN7-M; RA0TN7-T; RA7TCN-K; RA7TCN-M; RA7TCN-T; RA462N-K;  
 RA462N-M; RA462N-T; RA3GNT-K; RA3GNT-M; RA3GNT-T; RA0X86-K; RA0X86-M; RA0X86-T;  
 RA2MB4-K; RA2MB4-M; RA2MB4-T; RA43WH-K; RA43WH-M; RA43WH-T; R00264-K; R00264-M; R00264-

T; R07337-K; R07337-M; R07337-T; R00487-K; R00487-M; R00487-T; R14664-K; R14664-M; R14664-T; R01253-K; R01253-M; R01253-T; RA4FNO-K; RA4FNO-M; RA4FNO-T; RA7TCI-K; RA7TCI-M; RA7TCI-T; RA7TCJ-K; RA7TCJ-M; RA7TCJ-T; R09870-K; R09870-M; R09870-T; R10920-K; R10920-M; R10920-T; RA2ZQS-K; RA2ZQS-M; RA2ZQS-T; RA4E7F-K; RA4E7F-M; RA4E7F-T; R03243-K; R03243-M; R03243-T; R00034-K; R00034-M; R00034-T; R06663-K; R06663-M; R06663-T; R00159-K; R00159-M; R00159-T; R07523-K; R07523-M; R07523-T; R03935-K; R03935-M; R03935-T; RA7TCL-K; RA7TCL-M; RA7TCL-T; R06894-K; R06894-M; R06894-T; RA0KVH-K; RA0KVH-M; RA0KVH-T; RA1KNF-K; RA1KNF-M; RA1KNF-T; R04820-K; R04820-M; R04820-T; R06632-K; R06632-M; R06632-T; R16354-K; R16354-M; R16354-T; R03027-K; R03027-M; R03027-T; R11668-K; R11668-M; R11668-T; R07654-K; R07654-M; R07654-T; R23239-K; R23239-M; R23239-T; R06599-K; R06599-M; R06599-T; RA0S56-K; RA0S56-M; RA0S56-T; RA0PPI-K; RA0PPI-M; RA0PPI-T; R06414-K; R06414-M; R06414-T; R11669-K; R11669-M; R11669-T; RA00K0-K; RA00K0-M; RA00K0-T; R15911-K; R15911-M; R15911-T; R10152-K; R10152-M; R10152-T; R15936-K; R15936-M; R15936-T; R09425-K; R09425-M; R09425-T; R13692-K; R13692-M; R13692-T; R10154-K; R10154-M; R10154-T; R15928-K; R15928-M; R15928-T; R01361-K; R01361-M; R01361-T; R01233-K; R01233-M; R01233-T; RA0DVX-K; RA0DVX-M; RA0DVX-T; RA01PF-K; RA01PF-M; RA01PF-T; RA0DVY-K; RA0DVY-M; RA0DVY-T; RA01PE-K; RA01PE-M; RA01PE-T; RA6PPI-K; RA6PPI-M; RA6PPI-T; RA7ZQ8-K; RA7ZQ8-M; RA7ZQ8-T

Generic (Markush) Compound Numbers: 0071-89101-K; 0071-89101-M; 0071-89101-T; 0071-89101-CL  
Derwent Chemistry Resource Numbers: (Linked) 134012-U; 96796-K; 96796-M; 96796-T; 96796-U; 96799-U; 87569-K; 87569-M; 87569-T; 92259-K; 92259-M; 92259-T; 148943-K; 148943-M; 148943-T; 105547-K; 105547-M; 105547-T; 123395-K; 123395-M; 123395-T; 173313-K; 173313-M; 173313-T; 108097-K; 108097-M; 108097-T; 184598-K; 184598-M; 184598-T; 107856-K; 107856-M; 107856-T; 111065-K; 111065-M; 111065-T; 87487-K; 87487-M; 87487-T; 109946-K; 109946-M; 109946-T; 109946-U; 95143-K; 95143-M; 95143-T; 89214-K; 89214-M; 89214-T; 105505-K; 105505-M; 105505-T; 106567-K; 106567-M; 106567-T; 92443-K; 92443-M; 92443-T; 135620-K; 135620-M; 135620-T; 158438-K; 158438-M; 158438-T; 129527-K; 129527-M; 129527-T; 129527-U; 37766-K; 37766-M; 37766-T; 156531-U; 36645-K; 36645-M; 36645-T; 36645-U; 103848-K; 103848-M; 103848-T; 86318-K; 86318-M; 86318-T; 94614-K; 94614-M; 94614-T; 91353-K; 91353-M; 91353-T; 93446-K; 93446-M; 93446-T; 91349-K; 91349-M; 91349-T; 103997-K; 103997-M; 103997-T; 108923-K; 108923-M; 108923-T; 130269-U; 138321-U; 87874-K; 87874-M; 87874-T; 87874-U; 87878-U; 93507-K; 93507-M; 93507-T; 93507-U; 94351-K; 94351-M; 94351-T; 97778-K; 97778-M; 97778-T; 97700-K; 97700-M; 97700-T; 99028-K; 99028-M; 99028-T; 180947-K; 180947-M; 180947-T; 94956-K; 94956-M; 94956-T; 44586-K; 44586-M; 44586-T; 6754-K; 6754-M; 6754-T; 72610-K; 72610-M; 72610-T; 99078-K; 99078-M; 99078-T; 102034-K; 102034-M; 102034-T; 100071-K; 100071-M; 100071-T; 100114-K; 100114-M; 100114-T; 110073-K; 110073-M; 110073-T; 117385-K; 117385-M; 117385-T; 94994-K; 94994-M; 94994-T; 88718-K; 88718-M; 88718-T; 99410-K; 99410-M; 99410-T; 103643-K; 103643-M; 103643-T; 93389-K; 93389-M; 93389-T; 93389-U; 93390-K; 93390-M; 93390-T; 93390-U; 95996-K; 95996-M; 95996-T; 99169-K; 99169-M; 99169-T; 108105-K; 108105-M; 108105-T; 108904-K; 108904-M; 108904-T; 108981-K; 108981-M; 108981-T; 586054-K; 586054-M; 586054-T; 96796-CL; 87569-CL; 92259-CL; 148943-CL; 105547-CL; 123395-CL; 173313-CL; 108097-CL; 184598-CL; 107856-CL; 111065-CL; 87487-CL; 109946-CL; 95143-CL; 89214-CL; 105505-CL; 106567-CL; 92443-CL; 135620-CL; 158438-CL; 129527-CL; 37766-CL; 36645-CL; 103848-CL; 86318-CL; 94614-CL; 91353-CL; 93446-CL; 91349-CL; 103997-CL; 108923-CL; 87874-CL; 93507-CL; 94351-CL; 97778-CL; 97700-CL; 99028-CL; 180947-CL; 94956-CL; 44586-CL; 6754-CL; 72610-CL; 99078-CL; 102034-CL; 100071-CL; 100114-CL; 110073-CL; 117385-CL; 94994-CL; 88718-CL; 99410-CL; 103643-CL; 93389-CL; 93390-CL; 95996-CL; 99169-CL; 108105-CL; 108904-CL; 108981-CL; 586054-CL

(Unlinked) 109946-U; 129527-U; 130269-U; 134012-U; 138321-U; 156531-U; 36645-U; 87874-U; 87878-U; 93389-U; 93390-U; 93507-U; 96796-U; 96799-U

## Key Word Indexing

\*1\* 96796-CL 87569-CL 92259-CL 148943-CL 105547-CL 123395-CL 173313-CL  
108097-CL 184598-CL 107856-CL 111065-CL 87487-CL 109946-CL 95143-CL  
89214-CL 105505-CL 106567-CL 92443-CL 135620-CL 158438-CL 129527-CL  
37766-CL 36645-CL 103848-CL 86318-CL 94614-CL 91353-CL 93446-CL  
91349-CL 103997-CL 108923-CL 87874-CL 93507-CL 94351-CL 97778-CL  
97700-CL 99028-CL 180947-CL 94956-CL 44586-CL 6754-CL 72610-CL 99078-CL  
102034-CL 100071-CL 100114-CL 110073-CL 117385-CL 94994-CL 88718-CL  
99410-CL 103643-CL 93389-CL 93390-CL 95996-CL 99169-CL 108105-CL  
108904-CL 108981-CL 586054-CL 0071-89101-CL

## Original Publication Data by Authority

### Australia

**Publication No.** AU 200227957 A (Update 200264 E)

**Publication Date:** 20020701

**Assignee:** MERCK PATENT GMBH; DE (MERE)

**Language:** EN

**Application:** AU 200227957 A 20011128 (Local application)

**Priority:** DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

**Related Publication:** WO 2002049650 A (Based on OPI patent )

**Current IPC:** A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-

1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

## **Brazil**

**Publication No.** BR 200116255 A (Update 200409 E)

**Publication Date:** 20031230

**Assignee:** MERCK PATENT GMBH (MERE)

**Inventor:** EGGENWEILER H

EIERMANN V

**Language:** PT

**Application:** BR 200116255 A 20011128 (Local application)

WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

**Priority:** DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

**Related Publication:** WO 2002049650 A (Based on OPI patent )

**Current IPC:** A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-

1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

## **China**

**Publication No.** CN 1481242 A (Update 200437 E)

**Publication Date:** 20040310

**Assignee:** MERCK PATENT GMBH; DE (MERE)

**Language:** ZH

**Application:** CN 2001820820 A 20011128 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Current IPC: A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-13/12(R,I,M,JP,20060101,20051008,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20051008,A) A61P-27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

## Czech Republic

**Publication No.** CZ 200301754 A3 (Update 200364 E)

**Publication Date:** 20030917

**Assignee:** MERCK PATENT GMBH (MERE)

**Inventor:** EGGENWEILER H

EIERMANN V

**Language:** CS

**Application:** WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

CZ 20031754 A 20011128 (Local application)

**Priority:** DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

**Related Publication:** WO 2002049650 A (Based on OPI patent )

**Original IPC:** A61K-31/519(A) A61P-39/00(B)

**Current IPC:** A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/14(R,I,M,JP,20060101,20051222,A,L)

## Germany

**Publication No.** DE 10063223 A1 (Update 200264 E)

**Publication Date:** 20020620

**Pharmazeutische Formulierung enthaltend Thienopyrimidine und Antithrombotica (1)**

**Assignee:** Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE (MERE)

**Inventor:** Eggenweiler, Hans-Michael, Dr., 64331 Weiterstadt, DE

Eiermann, Volker, Dr., 63322 Rodermark, DE

**Language:** DE

**Application:** DE 10063223 A 20001219 (Local application)

**Original IPC:** A61K-31/519(A)

**Current IPC:** A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

**Original Abstract:** Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I[FO TIFO.0001]worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgangigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

**Claim:**

- 1. Pharmazeutische Formulierung enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V-Hemmer und/oder dessen physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

**Publication No.** DE 10063885 A1 (Update 200264 E)

Publication Date: 20020711

**Pharmazeutische Formulierung enthaltend Thienopyrimidine und Calcium-Antagonisten (1)**

Assignee: Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE (MERE)

Inventor: Eiermann, Volker, Dr., 63322 Rodermark, DE

Eggenweiler, Hans-Michael, Dr., 64287 Darmstadt, DE

Language: DE

Application: DE 10063885 A 20001221 (Local application)

Original IPC: A61K-31/519(A)

Current IPC: A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

Original Abstract: Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I [FO TIFO.0001]worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens einen Calcium-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD); Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgangigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

Claim:

- 1. Pharmazeutische Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I

[CHE 0035.0001]worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> immer  $\neq$  H ist,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,

X einfach durch R<sup>7</sup> substituiertes R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup>,

R<sup>5</sup> lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH- Gruppen ersetzt sein können, oder -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,

R<sup>6</sup> Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen,

R<sup>7</sup> COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2 und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens einen Calcium-Antagonisten.

Publication No. DE 10064992 A1 (Update 200264 E)

Publication Date: 20020627



**Pharmazeutische Formulierung enthaltend Thienopyrimidine und Prostaglandine oder Prostaglandinderivate (1)**

Assignee: Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE (MERE)

Inventor: Eiermann, Volker, Dr., 63322 Rodermark, DE

Eggenweiler, Hans-Michael, Dr., 64287 Darmstadt, DE

Language: DE

Application: DE 10064992 A 20001223 (Local application)

Original IPC: A61K-31/5575(A) A61K-31/519(B)

Current IPC: A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20060101,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

Original Abstract: Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I [FO TIFO.0001]worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, erektiler Dysfunktion und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

Claim:

- 1. Pharmazeutische Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I

[CHE 0036.0001]worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> immer  $\neq$  H ist,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,

X einfach durch R<sup>7</sup> substituiertes R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup>,

R<sup>5</sup> lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH- Gruppen ersetzt sein können, oder -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,

R<sup>6</sup> Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen,

R<sup>7</sup> COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2 und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat.

# EPO

**Publication No.** EP 1347761 A2 (Update 200365 E)

**Publication Date:** 20031001

**PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNG ENTHALTEND THIENOPYRIMIDINE UND  
ANTITHROMBOTICA, CALCIUM-ANTAGONISTEN, PROSTAGLANDINE ODER  
PROSTAGLANDINDERIVATE**

**PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING THIENOPYRIMIDINES AND  
ANTITHROMBOTICS, CALCIUM ANTAGONISTS, PROSTAGLANDINS OR PROSTAGLANDIN  
DERIVATIVES**

**FORMULATION PHARMACEUTIQUE CONTENANT DES THIENOPYRIMIDINES ET DES  
ANTITHROMBOTIQUES, DES INHIBITEURS CALCIQUES, DES PROSTAGLANDINES OU DES  
DERIVES DE PROSTAGLANDINE (1)**

**Assignee:** MERCK PATENT GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE

**Inventor:** EGGENWEILER, Hans-Michael, Erbacher Strasse 49, 64287 Darmstadt, DE

**EIERMANN, Volker, Geranienstrasse 18, 63322 Rodermark, DE**

**Language:** DE

**Application:** EP 2001989533 A 20011128 (Local application)

**WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)**

**Priority:** DE 10063223 A 20001219

**DE 10063885 A 20001221**

**DE 10064992 A 20001223**

**Related Publication:** WO 2002049650 A (Based on OPI patent )

**Designated States:** (Regional Original) AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK  
NL PT RO SE SI TR

**Original IPC:** A61K-31/519(A) A61P-9/08(B) A61P-15/10(B)

**Current IPC:** A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

**A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-**

**1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-**

**1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-**

**11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-**

**11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-**

**13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-**

**15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-**

**27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-**

**29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-**

**3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-**

**31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-**

**35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-**

**37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-**

**43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-**

**7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-**

**9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-**

**9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-**

**9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-**

**9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)**

**Original Abstract:** The invention relates to a pharmaceutical preparation containing at least one compound of  
formula (I) wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n and X have the same meaning as cited in claim 1, and the physiologically

acceptable salts thereof and/or solvates and a) at least one antithrombotic or b) at least one calcium antagonist or c) at least one prostaglandin or prostaglandin derivative for producing a medicament for treating angina, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive heart failure (CHF), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary heart disease, right ventricular failure, atherosclerosis, conditions of reduced cardiovascular patency, peripheral vascular illnesses, cerebral apoplexy, bronchitis, allergic asthma, chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumours, kidney failure, cirrhosis of the liver and for treating female sexual problems.

## Hungary

**Publication No.** HU 200303289 A2 (Update 200415 E)

**Publication Date:** 20040128

**Assignee:** MERCK PATENT GMBH (MERE)

**Inventor:** EGGENWEILER H

EIERMANN V

**Language:** HU

**Application:** WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

HU 20033289 A 20011128 (Local application)

**Priority:** DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

**Related Publication:** WO 2002049650 A (Based on OPI patent )

**Current IPC:** A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-

1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

## Japan

**Publication No.** JP 2004516269 W (Update 200436 E)

**Publication Date:** 20040603

**Language:** JA (172 pages)

**Application:** WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

JP 2002550990 A 20011128 (Local application)

**Priority:** DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

**Related Publication:** WO 2002049650 A (Based on OPI patent )

**Original IPC:** A61K-45/06(A) A61K-31/519(B) A61P-1/04(B) A61P-1/16(B) A61P-3/14(B) A61P-7/02(B) A61P-9/00(B) A61P-9/04(B) A61P-9/10(B) A61P-9/12(B) A61P-9/14(B) A61P-11/00(B) A61P-11/02(B) A61P-11/06(B) A61P-13/12(B) A61P-15/08(B) A61P-27/06(B) A61P-29/00(B) A61P-31/04(B) A61P-35/00(B) A61P-37/08(B) A61P-43/00(B)

**Current IPC:** A61K-45/06(A) A61K-31/519(B) A61P-1/04(B) A61P-1/16(B) A61P-3/14(B) A61P-7/02(B) A61P-9/00(B) A61P-9/04(B) A61P-9/10(B) A61P-9/12(B) A61P-9/14(B) A61P-11/00(B) A61P-11/02(B) A61P-11/06(B) A61P-13/12(B) A61P-15/08(B) A61P-27/06(B) A61P-29/00(B) A61P-31/04(B) A61P-35/00(B) A61P-37/08(B) A61P-43/00(B)

## **Korea**

**Publication No.** KR 2003059351 A (Update 200377 E)

**Publication Date:** 20030707

**Assignee:** MERCK PATENT GMBH (MERE)

**Language:** KO

**Application:** KR 2003708155 A 20030618 (Local application)

**Priority:** DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

**Original IPC:** A61K-31/519(A)

**Current IPC:** A61K-31/519(A)

## **Mexico**

**Publication No.** MX 2003005405 A1 (Update 200468 E)

**Publication Date:** 20031101

**Assignee:** MERCK PATENT GMBH (MERE)

**Inventor:** EGGENWEILER H

EIERMANN V

**Language:** ES

**Application:** WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

MX 20035405 A 20030616 (Local application)

**Priority:** DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

**Related Publication:** WO 2002049650 A (Based on OPI patent )

**Current IPC:** A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060414,20051201,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060114,20060101,C,L) A61P-37/00(R,I,M,JP,20060414,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20060101,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060114,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

## **Norway**

**Publication No.** NO 200302772 A (Update 200359 E)

**Publication Date:** 20030618

**Assignee:** MERCK PATENT GMBH (MERE)

**Inventor:** EGGENWEILER H

EIERMANN V

**Language:** NO

**Application:** WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

NO 20032772 A 20030618 (Local application)

**Priority:** DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

## **Slovakia**

**Publication No.** SK 200300808 A3 (Update 200369 E)

**Publication Date:** 20031007

**Assignee:** MERCK PATENT GMBH (MERE)

**Inventor:** EGGENWEILER H

EIERMANN V

**Language:** SK

Application: WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

SK 2003808 A 20011128 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Related Publication: WO 2002049650 A (Based on OPI patent )

Current IPC: A61K-31/519(R,I,M,EP,20051220,20051220,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051020,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051020,A) A61P-

1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20051220,20051201,C,L) A61P-

13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

27/00(R,I,M,JP,20061008,20050101,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20061220,20050101,A,L) A61P-

29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

## United States

Publication No. US 20040072846 A1 (Update 200426 E)

Publication Date: 20040415

**Pharmaceutical formulation containing thienopyrimidines and antithrombotics, calcium antagonists, prostaglandins or prostaglandin derivatives**

Assignee: Eggenweiler, Hans-Michael, Darmstadt, DE (EGGE-I)

Eiermann, Volker, Rodermark, DE (EIER-I)

Inventor: Eggenweiler, Hans-Michael, Darmstadt, DE

Eiermann, Volker, Rodermark, DE

Agent: MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C., 2200 CLARENDON BLVD., SUITE 1400, ARLINGTON, VA, US

Language: EN

Application: WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

US 2003451118 A 20030619 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Original IPC: A61K-31/519(A)

Current IPC: A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

Original US Class (main): 514260.1

Original Abstract: The invention relates to a pharmaceutical preparation containing at least one compound of formula (I) wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n and X have the same meaning as cited in claim 1, and the physiologically acceptable salts thereof and/or solvates and a) at least one antithrombotic or b) at least one calcium antagonist or c) at least one prostaglandin or prostaglandin derivative for producing a medicament for treating angina, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive heart failure (CHF), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary heart disease, right ventricular failure, atherosclerosis, conditions of reduced cardiovascular patency, peripheral vascular illnesses, cerebral apoplexy, bronchitis, allergic asthma, chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumours, kidney failure, cirrhosis of the liver and for treating female sexual problems.[C00001]

Claim:

1. 1. Pharmaceutical formulation comprising at least one phosphodiesterase V inhibitor and/or physiologically acceptable salts and/or solvates thereof and at least one antithrombotic.

## WIPO

Publication No. WO 2002049650 A2 (Update 200264 B)

Publication Date: 20020627

**PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNG ENTHALTEND THIENOPYRIMIDINE UND ANTITHROMBOTICA, CALCIUM-ANTAGONISTEN, PROSTAGLANDINE ODER PROSTAGLANDINDERIVATE**

**PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING THIENOPYRIMIDINES AND ANTITHROMBOTICS, CALCIUM ANTAGONISTS, PROSTAGLANDINS OR PROSTAGLANDIN DERIVATIVES**

**FORMULATION PHARMACEUTIQUE CONTENANT DES THIENOPYRIMIDINES ET DES ANTITHROMBOTIQUES, DES INHIBITEURS CALCIQUES, DES PROSTAGLANDINES OU DES DERIVES DE PROSTAGLANDINE (1)**

Assignee: (except US) MERCK PATENT GMBH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE Residence: DE Nationality: DE (MERE)

(only US) EGGENWEILER, Hans-Michael, Erbacher Strasse 49, 64287 Darmstadt, DE Residence: DE Nationality: DE

(only US) EIERMANN, Volker, Geranienstrasse 18, 63322 Rodermark, DE Residence: DE Nationality: DE  
Inventor: EGGENWEILER, Hans-Michael, Erbacher Strasse 49, 64287 Darmstadt, DE Residence: DE Nationality: DE

EIERMANN, Volker, Geranienstrasse 18, 63322 Rodermark, DE Residence: DE Nationality: DE

Agent: MERCK PATENT GMBH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE

Language: DE (96 pages, 0 drawings)

Application: WO 2001EP13915 A 20011128 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Designated States: (National Original) AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

(Regional Original) AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZM ZW

Original IPC: A61K-31/519(A) A61P-9/08(B) A61P-15/10(B)

Current IPC: A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051001,A) A61P-

1/00(R,I,M,JP,20060108,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

1/16(R,I,M,JP,20051008,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

Original Abstract: Pharmazeutische Zubereitung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und a) mindestens ein Antithromboticum oder b) mindestens einen Calcium-Antagonisten oder c) mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung



von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

The invention relates to a pharmaceutical preparation containing at least one compound of formula (I) wherein R

$1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $n$  and  $X$  have the same meaning as cited in claim 1, and the physiologically acceptable salts thereof and/or solvates and a) at least one antithrombotic or b) at least one calcium antagonist or c) at least one prostaglandin or prostaglandin derivative for producing a medicament for treating angina, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive heart failure (CHF), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary heart disease, right ventricular failure, atherosclerosis, conditions of reduced cardiovascular patency, peripheral vascular illnesses, cerebral apoplexy, bronchitis, allergic asthma, chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumours, kidney failure, cirrhosis of the liver and for treating female sexual problems.

L'invention concerne une preparation pharmaceutique contenant au moins un compose de formule (I), dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $n$  et  $X$  ont la signification indiquee dans la revendication 1, ou ses sels ou solvates physiologiquement acceptables, ainsi que a) au moins un antithrombotique ou b) au moins un inhibiteur calcique ou c) au moins une prostaglandine ou un derive de prostaglandine, pour la production d'un medicament destine a traiter l'angine de poitrine, l'hypertension arterielle, l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque congestive, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), le coeur pulmonaire, l'insuffisance cardiaque droite, l'atherosclerose, les conditions de permeabilite reduite des vaisseaux cardiaques, les maladies vasculaires peripheriques, l'accident vasculaire cerebral, la bronchite, l'asthme allergique, l'asthme chronique, la rhinite allergique, le glaucome, le syndrome du colon irritable, les tumeurs, l'insuffisance renale, la cirrhose du foie, ainsi que les troubles sexuels feminins.

## South Africa

**Publication No.** ZA 200305537 A (Update 200505 E)

**Publication Date:** 20041229

**Assignee:** MERCK PATENT GMBH (MERE)

**Inventor:** EGGENWEILER H

EIERMANN V

**Language:** EN (99 pages)

**Application:** ZA 20035537 A 20030717 (Local application)

**Priority:** DE 10063223 A 20001219

**Original IPC:** A61K-0/00(A) A61P-0/00(B)

**Current IPC:** A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

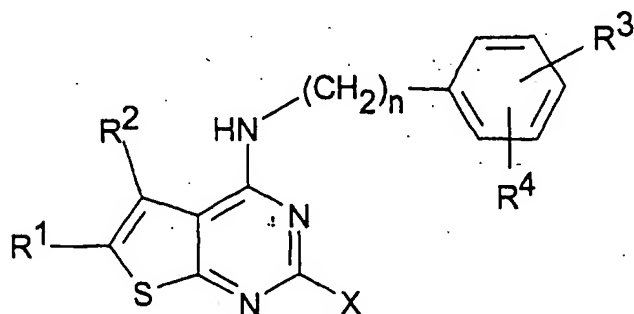
⑳ Aktenzeichen: 100 63 223.8  
㉔ Anmeldetag: 19. 12. 2000  
㉕ Offenlegungstag: 20. 6. 2002

㉗ Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

㉘ Erfinder:  
Eggenweiler, Hans-Michael, Dr., 64331 Weiterstadt,  
DE; Eiermann, Volker, Dr., 63322 Rödermark, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤4 Pharmazeutische Formulierung enthaltend Thienopyrimidine und Antithrombotica (1)  
⑤7 Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I

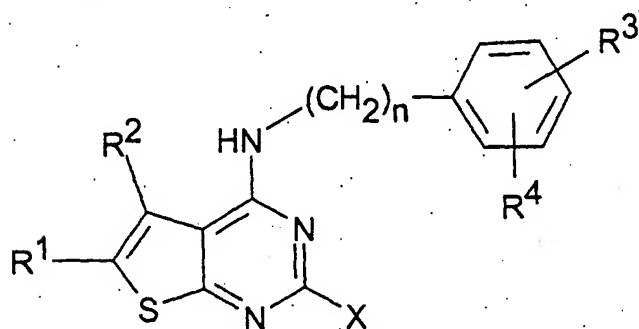


worin  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum  
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen vermindelter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.



[0001] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V-Hemmer und/oder dessen physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

[0002] Die Erfindung betrifft insbesondere solche pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I



worin

$R^1$ ,  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  immer  $\neq$  H ist,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3–5 C-Atomen,

$R^3$ ,  $R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch Alkylen mit 3–5 C-Atomen,

$-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$  oder

$-O-CH_2-CH_2-O-$ ,

X einfach durch  $R^7$  substituiertes  $R^5$  oder  $R^6$ ,

$R^5$  lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1–10 C-Atomen, worin eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch  $-CH=CH-$ Gruppen ersetzt sein können, oder

$-C_6H_4-(CH_2)_m-$ ,

$R^6$  Cycloalkylalkylen mit 6–12 C-Atomen,

$R^7$  COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2 und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

[0003] Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Formulierung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

[0004] Pharmazeutische Formulierungen bestehend aus anderen Phosphodiesterase V (PDE V)-Hemmern zusammen mit einem zweiten Wirkstoff sind in der WO 00/15639 beschrieben.

[0005] Die Verbindungen der Formel I sind beschrieben in WO 99/28325.

[0006] Pyrimidinderivate sind beispielsweise aus der EP 201 188 oder der WO 93/06104 bekannt.

[0007] Die Verwendung anderer PDE V-Hemmer ist beschrieben z. B. in der WO 94/28902.

[0008] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Arzneimittel in Form von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die bessere Eigenschaften besitzen als bekannte, für die gleichen Zwecke verwendbare Arzneimittel.

[0009] Diese Aufgabe wurde durch das Auffinden der neuen Zubereitung gelöst.

[0010] Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze zeigen bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der cGMP-Phosphodiesterase (PDE V).

[0011] Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z. B. in J. Med. Chem 36, 3765 (1993) und ibid. 37, 2106 (1994) beschrieben.

[0012] Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z. B. in der WO 93/06104 beschrieben sind. Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP-Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

[0013] Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z. B. W. J. Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W. J. Thompson und M. M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

[0014] Die Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der Herzinsuffizienz und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen (erektiler Dysfunktion).

[0015] Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinonen zur Behandlung von Impotenz ist z. B. in der WO 94/28902 beschrieben.

[0016] Die Verbindungen sind wirksam als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen. Diese biologische Wirkung kann z. B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310-1315 (1993) beschrieben wird.

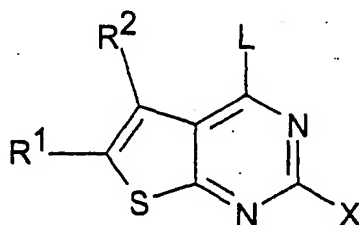
[0017] Die Inhibierung der Kontraktion, zeigt die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstörungen.

[0018] Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen insbesondere zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck kann nachgewiesen werden, wie von E. Braunwald beschrieben in Heart Disease 5<sup>th</sup> edition, WB Saunders Company, 1997, chapter 6: Cardiac catheterization 177-200.

[0019] Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

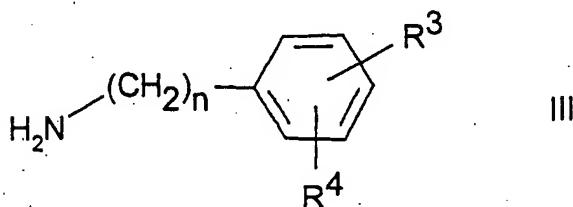
[0020] Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salze werden durch ein Verfahren hergestellt, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und X die angegebenen Bedeutungen haben,  
und L Cl, Br, OH, SCH<sub>3</sub> oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,  
mit einer Verbindung der Formel III



worin

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben,  
umsetzt,  
oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z. B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

[0021] Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z. B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

[0022] Vor- und nachstehend haben die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X, L und n die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

[0023] A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

[0024] In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl.

[0025] X bedeutet einen einfach durch R<sup>7</sup> substituierten R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup>-Rest.

[0026] R<sup>5</sup> bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1-10, vorzugsweise 1-8 C-Atomen, wobei der Alkylrest vorzugsweise z. B. Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutylen, sek.-Butylen, Pentylen, 1-, 2- oder 3-Methylbutylen, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropylen, 1-Ethylpropylen, Hexylen, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentylen, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutylen, 1- oder 2-Ethylbutylen, 1-Ethyl-1-methylpropylen, 1-Ethyl-2-methylpropylen, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropylen, lineares oder verzweigtes Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen bedeutet.

[0027] R<sup>5</sup> bedeutet ferner z. B. But-2-en-ylen oder Hex-3-en-ylen.

[0028] R<sup>6</sup> bedeutet Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen, vorzugsweise z. B. Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclohexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen.

[0029] Von den Resten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> steht einer vorzugsweise für H, während der andere bevorzugt Propyl oder Butyl, besonders bevorzugt aber Ethyl oder Methyl bedeutet. Ferner bedeuten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> auch zusammen bevorzugt Propylen, Butylen oder Pentylen.

[0030] Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

[0031] Die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, OH, Alkyl, F, Cl, Br oder I oder zusammen Alkylen, wie z. B. Propylen, Butylen oder Pentylen, ferner Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z. B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

[0032] Der Rest R<sup>7</sup> bedeutet vorzugsweise z. B. COOH, COOCH<sub>3</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub> oder CN.

[0033] Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d. h. unabhängig voneinander sind.

[0034] Unter den Begriff Antithrombotica fallen auch sogenannte Antikoagulantien und Blutplättchenaggregationshemmer (Thrombozytenaggregationshemmer).

[0035] Gegenstand der Erfindung sind insbesondere solche pharmazeutischen Formulierungen enthaltend ein Antithromboticum und mindestens eine Verbindung der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia

X durch COOH oder COOA substituiertes R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> bedeuten;

in Ib

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> immer ≠ H ist, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen Alkylen mit 3–5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O, X durch COOH oder COOA, substituiertes R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> bedeuten;

in Ic

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> immer ≠ H ist,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen Alkylen mit 3–5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,

X durch COOH oder COOA substituiertes R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup>,

n 1 oder 2

bedeuten;

in Id

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> immer ≠ H ist,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3–5 C-Atomen,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen auch -O-CH<sub>2</sub>-O-,

X einfach durch R<sup>7</sup> substituiertes R<sup>5</sup>,

R<sup>5</sup> lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1–10 C-Atomen, oder

-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-,

R<sup>7</sup> COOH oder COOA,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 und

n 1 oder 2 bedeuten;

in Ie

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> immer ≠ H ist,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3–5 C-Atomen,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen auch -O-CH<sub>2</sub>-O-,

X einfach durch R<sup>7</sup> substituiertes R<sup>5</sup>,

R<sup>5</sup> lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1–10 C-Atomen, oder

-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-,

R<sup>7</sup> COOH oder COOA,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 und

n 1 oder 2 bedeuten.

[0036] Gegenstand der Erfindung ist vorzugsweise eine Formulierung enthaltend 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure sowie dessen physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und ein Antithromboticum. Bevorzugt ist neben der freien Säure das Ethanolaminsalz.

[0037] Bevorzugte Antithrombotica sind Vitamin K Antagonisten, Heparinverbindungen, Thrombozytenaggregationshemmer, Enzyme, Faktor Xa Inhibitoren, Faktor VIIa Inhibitoren und andere antithrombotische Agenzien.

[0038] Bevorzugte Vitamin K Antagonisten sind ausgewählt aus der Gruppe Dicoumarol, Phenindione, Warfarin, Phenprocoumon, Acenocoumarol, Ethyl-biscoumaracetat, Clorindione, Diphenadione, Tiocoumarol.

[0039] Bevorzugte Heparinverbindungen sind ausgewählt aus der Gruppe Heparin, Antithrombin III, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Parnaparin, Reviparin, Danaparoid, Tinzaparin, Sulodexide.

[0040] Bevorzugte Thrombozytenaggregationshemmer sind ausgewählt aus der Gruppe Ditzazole, Cloricromen, Picoamide, Clopidogrel, Ticlopidine, Acetylsalicylsäure, Dipyridamole, Calcium carbassalat, Epoprostenol, Indobufen, Iloprost, Abciximab, Tirofiban, Aloxiptin, Intrifiban.

[0041] Bevorzugte Enzyme sind ausgewählt aus der Gruppe Streptokinase, Alteplase, Anistreplase, Urokinase, Fibri-

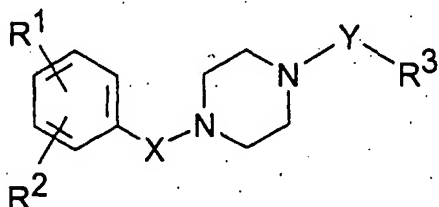
polysin, Brinase, Reteplase, Saruplase.

[0042] Bevorzugte Antithrombotica sind weiterhin die Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

[0043] Bevorzugte Verbindungen sind z. B. beschrieben in EP 0 623 615 B1 auf Seite 2 oder in der EP 0 741 133 A2 Seite 2, Zeile 2 bis Seite 4 Zeile 56.

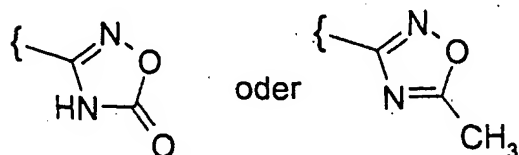
[0044] Bevorzugte Faktor Xa- und VIIa-Inhibitoren sind z. B.

a) die in WO 99/6751 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

R<sup>1</sup> -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, das auch einfach durch -COA, -CO-[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminschutzgruppe substituiert sein kann,



R<sup>2</sup> H, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>Ar, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CONHAr, COR<sup>6</sup>, COAr, S(O)<sub>n</sub>A oder S(O)<sub>n</sub>Ar,

R<sup>3</sup> A, Cycloalkyl, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-O-Ar, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>=C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-Ar,

R<sup>6</sup> H, A oder Benzyl,

X fehlt, -CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-CO-, -C(R<sup>6</sup>)=C(R<sup>6</sup>)-CO-, NR<sup>6</sup>CO-, -N{[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>6</sup>}-CO- oder -C(COOR<sup>6</sup>)R<sup>6</sup>-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-CO-,

Y -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -COO- oder -CONR<sup>6</sup>-,

A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR<sup>6</sup>=CR<sup>6</sup>-Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar', OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>Ar', COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CONHAr', COR<sup>6</sup>, COAr', S(O)<sub>n</sub>A oder S(O)<sub>n</sub>Ar substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NHCOA, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>6</sup>, oder S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

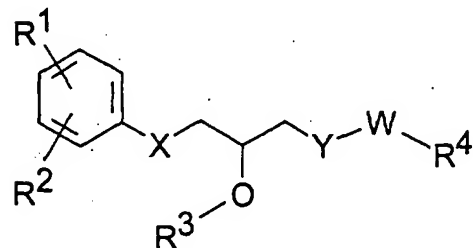
Het ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', COOR<sup>6</sup>, CN, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, Ar-CONH-CH<sub>2</sub> und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2

bedeuten,

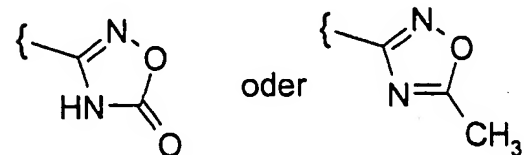
sowie deren Salze,

b) die in WO 9931092 beschriebenen Verbindungen der Formel I

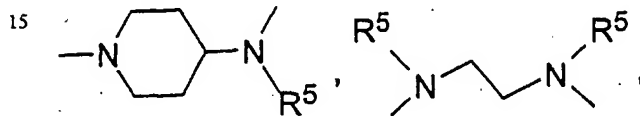
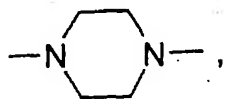


worin

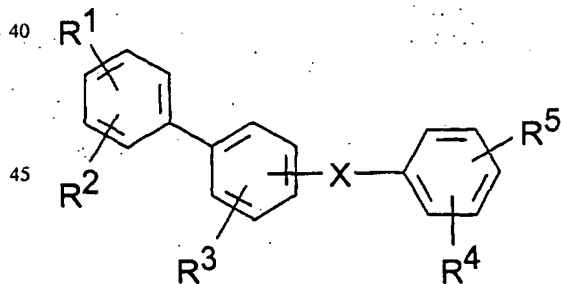
R<sup>1</sup> -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, das auch einfach durch -COA, CO-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>-Ar, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminschutzgruppe substituiert sein kann,



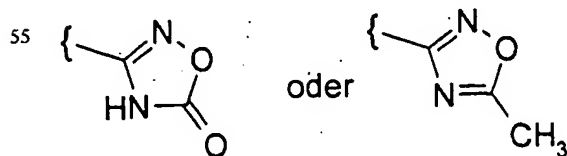
$R^2$  H, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ , CN, Hal,  $NR^5COA$ ,  $NHCOAr$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NHSO_2Ar$ ,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $CONHAr$ ,  $COR^5$ ,  
 $COAr$ ,  $S(O)_nA$  oder  $S(O)_nAr$ ,  
 $R^3$   $R^5$  oder  $-[C(R^5)_2]_mCOOR^5$ ,  
 $R^3$  und X zusammen auch  $-CO-N-$  unter Ausbildung eines 5-Rings,  
wobei  $R^3-C=O$  und X N bedeutet,  
 $R^4$  A, Cycloalkyl,  $-[C(R^5)_2]_mAr$ ,  $-[C(R^5)_2]_mHet$  oder  $-CR^5=CR^5-Ar$ ,  
 $R^5$  H, A oder Benzyl,  
X O,  $NR^5$  oder  $CH_2$ ,  
Y O,  $NR^5$ ,  $N[C(R^5)_2]_m-Ar$ ,  $N[C(R^5)_2]_m-Het$ ,  $N[C(R^5)_2]_m-COOR^5$ ,



- 20  $N[C(R^5)_2]_m-CON(R^5)_2$ ,  $N[C(R^5)_2]_m-CONR^5Ar$  oder  $N[C(R^5)_2]_m-CONAr_2$ ,  
W eine Bindung,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-COO-$  oder  $-CONR^5-$ ,  
A Alkyl mit 1–20 C-Atomen, worin eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch  $-CR^5=CR^5$ -Gruppen und/oder 1–7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^1$ , A,  $Ar'$ ,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ , CN, Hal,  $NHCOA$ ,  $NHCOAr'$ ,  
25  $NHSO_2A$ ,  $NHSO_2Ar'$ ,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $CONHAr'$ ,  $COR^5$ ,  $COAr'$ ,  $S(O)_nA$  oder  $S(O)_nAr$  substituiertes Phenyl oder Naphthyl,  
 $Ar'$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^1$ , A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ , CN, Hal,  $NHCOA$ ,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $COR^5$  oder  $S(O)_nA$  substituiertes Phenyl oder Naphthyl,  
Het ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A,  $Ar'$ ,  $OR^5$ ,  $COOR^5$ , CN,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ ,  
30  $NHCOA$ ,  $NHCOAr'$  und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,  
Hal F, Cl, Br oder I,  
m 0, 1, 2, 3 oder 4,  
n 0, 1 oder 2  
bedeuten,  
sowie deren Salze,  
c) die in WO 9957096 beschriebenen Verbindungen der Formel I

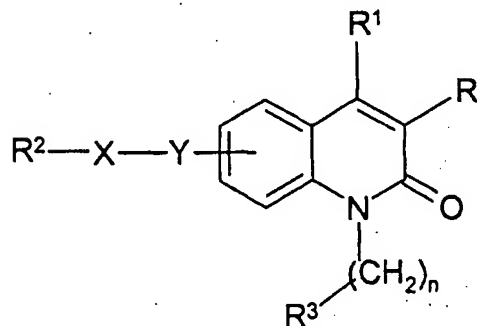


- 50 worin  
 $R^1$ ,  $R^4$  jeweils unabhängig voneinander  $-C(=NH)-NH_2$ , das auch einfach durch  $-COA$ ,  $-CO-[C(R^6)_2]_n-Ar$ ,  $-COOA$ ,  $-OH$  oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,  
 $NH-C(=NH)-NH_2$ ,  $-CO-N=C(NH_2)_2$ ,



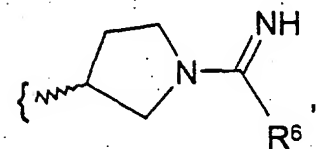
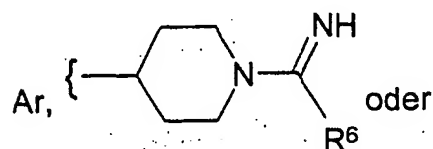
- 60  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  jeweils unabhängig voneinander H, A,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NO_2$ , CN, Hal,  $NHCOA$ ,  $NHCOAr$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NHSO_2Ar$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $CONHAr$ ,  $COR^6$ ,  $COAr$ ,  $S(O)_nA$ ,  $S(O)_nAr$ ,  $-O-(C(R^6)_2)_m-COOR^6$ ,  $-[C(R^6)_2]_p-COOR^6$ ,  $-O-[C(R^6)_2]_m-CON(R^6)_2$ ,  $-[C(R^6)_2]_p-CON(R^6)_2$ ,  $-O-[C(R^6)_2]_m-CONHAr$  oder  $-[C(R^6)_2]_p-CONHAr$ ,  
X  $-[C(R^6)_2]_n-$ ,  $-CR^6=CR^6-$ ,  $-[C(R^6)_2]_n-O-$ ,  $-O-(C(R^6)_2)_n-$ ,  $-COO-$ ,  $-OOC-$ ,  $-CONR^6-$  oder  $-NR^6CO-$ ,  
65  $R^6$  H, A oder Benzyl,  
A Alkyl mit 1–20 C-Atomen, worin eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch  $-CR^6=CR^6$ -Gruppen und/oder 1–7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,  $Ar'$ ,  $OR^6$ ,  $OAr'$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NO_2$ , CN, Hal,  $NHCOA$ ,  $NHCOAr'$ ,

NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>Ar', COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CONHAr', COR<sup>6</sup>, COAr', S(O)<sub>n</sub>A oder S(O)<sub>n</sub>Ar' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,  
 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NHCOA, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,  
 COR<sup>6</sup> oder S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1 oder 2,  
 m 1 oder 2,  
 p 1 oder 2  
 bedeuten,  
 sowie deren Salze,  
 d) die in WO 0012479 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

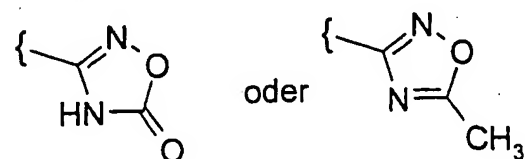
R, R<sup>1</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OA oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar,  
 R<sup>2</sup>



R<sup>3</sup> Ar,

R<sup>4</sup> CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub> oder C(=NH)-NH<sub>2</sub>,

R<sup>5</sup> unsubstituiertes oder einfach durch -COA, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiertes -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub> oder -C(=O)-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,



R<sup>6</sup> H, A oder NH<sub>2</sub>,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Cycloalkyl mit 3-6 C-Atomen, OH, OA, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Benzyloxy, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NA<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHA, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NA<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O- oder R<sup>5</sup> substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

X fehlt, Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Carbonyl,

Y fehlt, NH, O oder S,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1 oder 2,

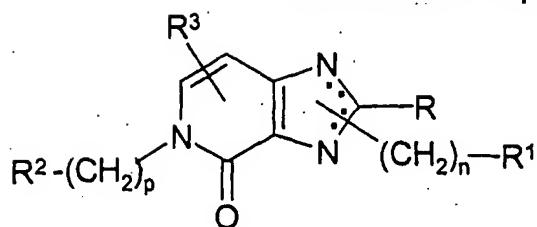
n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie deren Salze,

e) die in WO 0020416 beschriebenen Verbindungen der Formel I





10 worin

R H, unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1–6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3–6 C-Atomen,

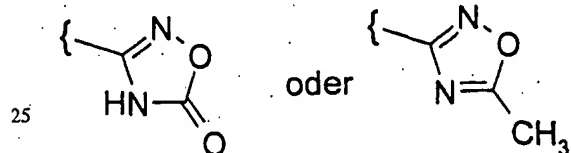
R<sup>1</sup> Ar,

R<sup>2</sup> Ar',

R<sup>3</sup> H, R, R<sup>4</sup>, Hal, CN, COOH, COOA oder CONH<sub>2</sub>,

15 Ar, Ar' jeweils unabhängig voneinander unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R, OH, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Benzyloxy, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -CONHR, -CONR<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> oder zusammen durch -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O- substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

20 R<sup>4</sup> unsubstituiertes oder einfach durch -COR, -COOR, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiertes -C(=NH)-NH<sub>2</sub> oder -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,



A Alkyl mit 1–4 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

30 m 1 oder 2,

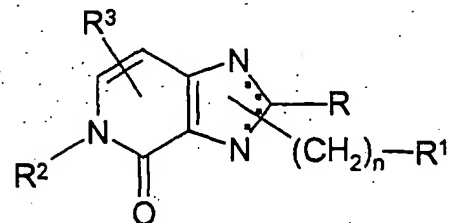
n 0, 1, 2 oder 3,

p 0 oder 1

bedeuten,

sowie deren Salze,

35 f) die in WO 0040583 beschriebenen Verbindungen der Formel I



45 worin

R H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1–6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3–6 C-Atomen,

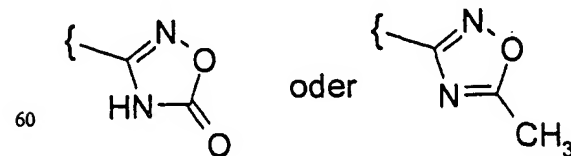
R<sup>1</sup> Ar,

R<sup>2</sup> Ar',

R<sup>3</sup> H, R, R<sup>4</sup>, Hal, CN, COOH, COOA oder CONH<sub>2</sub>,

50 Ar, Ar' jeweils unabhängig voneinander unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R, OH, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Benzyloxy, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -CONHR, -CONR<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> oder zusammen durch -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O- substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, oder durch NH<sub>2</sub> substituiertes Isochinoliny,

55 R<sup>4</sup> unsubstituiertes oder einfach durch -COR, -COOR, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiertes -C(=NH)-NH<sub>2</sub> oder -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,



A Alkyl mit 1–4 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

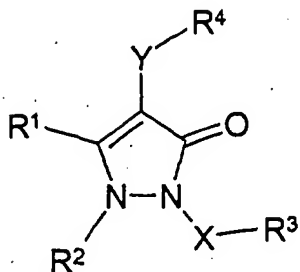
65 m 1 oder 2,

n 0 oder 1

bedeuten,

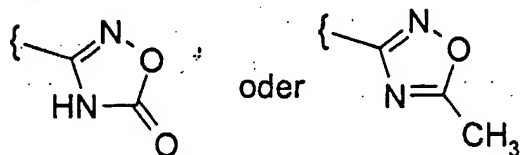
sowie deren Salze und Solvate,

g) die in WO 0051989 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, Cycloalkyl-[C(R<sup>7</sup>R<sup>7</sup>)]<sub>n</sub>- oder Ar-[C(R<sup>7</sup>R<sup>7</sup>)]<sub>n</sub>-,  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H, Ar, Het, R<sup>5</sup>, wobei mindestens einer der beiden Reste R<sup>5</sup> bedeutet,  
 R<sup>5</sup> durch -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, das auch einfach durch -COA, Ar-[C(R<sup>7</sup>R<sup>7</sup>)]<sub>n</sub>-CO-, COOA, OH oder durch eine konventionelle  
 Aminoschutzgruppe substituiert sein kann, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -CO-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,



substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, die gegebenenfalls zusätzlich ein- oder zweifach durch A, Ar', Het, OR<sup>6</sup>,  
 NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NR<sup>6</sup>COA, NR<sup>6</sup>COAr', NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>Ar', COOR<sup>6</sup>, CO-NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, COR<sup>7</sup>, CO-Ar',  
 SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, S(O)<sub>n</sub>Ar' oder S(O)<sub>n</sub>A substituiert sein können,

R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, CR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>-Ar' oder CR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>-Het,

R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder A,

X, Y jeweils unabhängig voneinander (CR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>,

A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-  
 Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar', Het, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NR<sup>6</sup>COA, NR<sup>6</sup>COAr',  
 NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>Ar', COOR<sup>6</sup>, CO-NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, CON<sup>6</sup>Ar', COR<sup>7</sup>, COAr', SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, S(O)<sub>n</sub>Ar' oder S(O)<sub>n</sub>A substituiertes  
 Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NR<sup>7</sup>COA, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>7</sup>,  
 CO-NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup> oder S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder  
 S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NR<sup>7</sup>COA, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>A,  
 COOR<sup>7</sup>, CO-NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>n</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

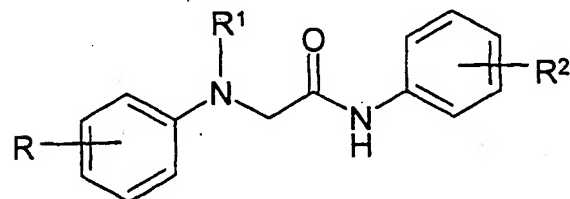
Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2

bedeuten,

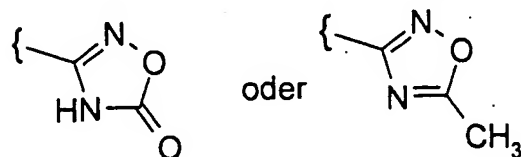
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,

h) Verbindungen der Formel I



worin

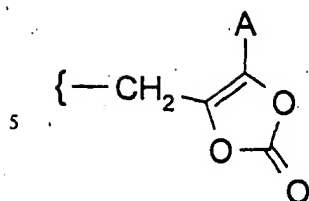
R -CO-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub> oder -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, das auch einfach durch OH, -OCOOA, 55  
 -OCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NAA', -COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NAA', -OCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het, -COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het, -CO-CAA'-R<sup>3</sup>, -COO-CAA'-R<sup>3</sup>,  
 COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



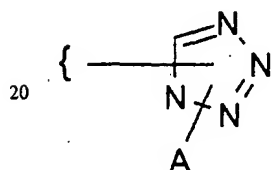
R<sup>1</sup> unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- 65  
 oder S-Atome ersetzt sein können, Ar, Ar' oder X,

R<sup>2</sup> einfach durch S(O)<sub>p</sub>A, S(O)<sub>p</sub>NHA, CF<sub>3</sub>, COOA, CH<sub>2</sub>NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

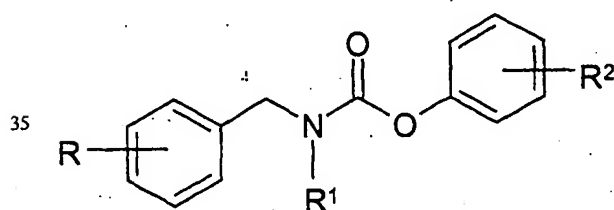
R<sup>3</sup> -C(Hal)<sub>3</sub>, -O(C=O)A oder



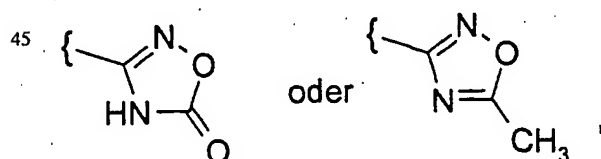
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, NAA', NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA',  
 10 S(O)<sub>p</sub>A, S(O)<sub>p</sub>NAA' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,  
 Ar'-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar,  
 A, A' jeweils unabhängig voneinander H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1–20 C-Atomen,  
 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder  
 S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,  
 15 X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y,  
 Y COOA oder



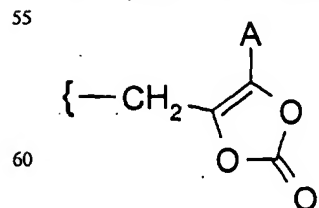
- Hal F, Cl, Br oder I,  
 25 m 0 oder 1,  
 n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,  
 p 0, 1 oder 2  
 bedeuten,  
 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,  
 30 i) Verbindungen der Formel I



- 40 worin  
 R -CO-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub> oder -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, das auch einfach durch OH, -OCOOA,  
 -OCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NAA', -COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NAA', -OCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, -COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, -CO-CAA'-R<sup>3</sup>, -COO-CAA'-R<sup>3</sup>,  
 COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



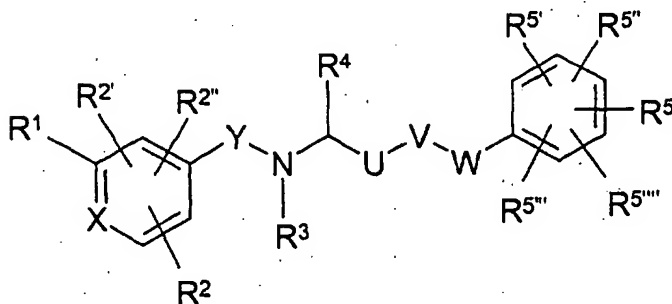
- 50 R<sup>1</sup> unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1–20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O-  
 oder S-Atome ersetzt sein können, Ar, Ar' oder X,  
 R<sup>2</sup> einfach durch S(O)<sub>p</sub>A, S(O)<sub>p</sub>NHA, CF<sub>3</sub>, COOA, CH<sub>2</sub>NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,  
 R<sup>3</sup> -C(Hal)<sub>3</sub>, -O(C=O)A oder



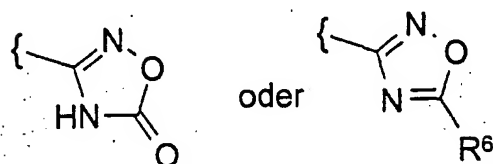
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, NAA', NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA',  
 65 S(O)<sub>p</sub>A, S(O)<sub>p</sub>NAA' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,  
 Ar'-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar,  
 A, A' jeweils unabhängig voneinander H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1–20 C-Atomen, Het ei-  
 nen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,  
 über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,

$$\left\{ \text{---} \left[ \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \right] \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \right\}$$

j) Verbindungen der Formel I



R<sup>1</sup> H, Cl, F, OH, OA, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, NH<sub>2</sub>, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, CN, CONH<sub>2</sub>, CSNH<sub>2</sub>, C(=NH)SA, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH-OH)-NH<sub>2</sub>, C(=NH-O-COA)-NH<sub>2</sub>, C(=NH-O-COAr)-NH<sub>2</sub>, C(=NH-O-COHet)-NH<sub>2</sub>, C(=NH)-OA, C(=NH)NHNH<sub>2</sub>, C(=NH)NHNHA, C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA, C(=NH)NH-COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar, C(=NH)NH-COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het, NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar,



Y fehlt, CH<sub>2</sub>, CO oder SO<sub>2</sub>,

Het ein- oder zweikerniger gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit 1–4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch A, CF<sub>3</sub>, Hal, OH, OA, OCF<sub>3</sub>,

# Best Available Copy

SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>Ar, COOH, COOA, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar', CONH<sub>2</sub>, CONHA, COA, COAr', CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA, CH<sub>2</sub>NHCHO, CH<sub>2</sub>NHCOA, CH<sub>2</sub>NHCOOA, NO<sub>2</sub>, CN, CSNH<sub>2</sub>, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA, C(=NH)COOAr' und/oder Carbonylsauerstoff substituiert ist,

5 Py unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A, Hal, CN, CONH<sub>2</sub>, CONHA, COOH, COOA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA, CH<sub>2</sub>NHCHO, CH<sub>2</sub>NHCOA, CH<sub>2</sub>NHCOOA, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, CH<sub>2</sub>OAr, CH<sub>2</sub>OCOA, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> substituiertes 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 1 oder 2,

10 m 0, 1 oder 2,

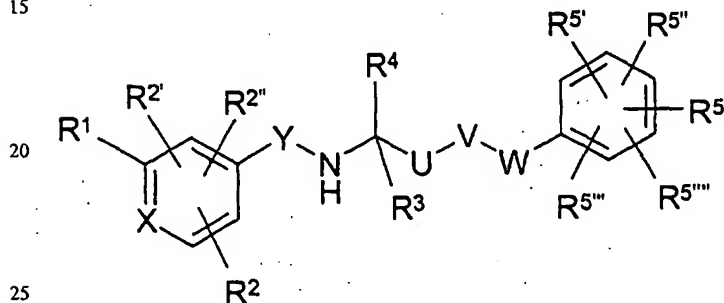
p 2, 3 oder 4

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,

k) Verbindungen der Formel I

15

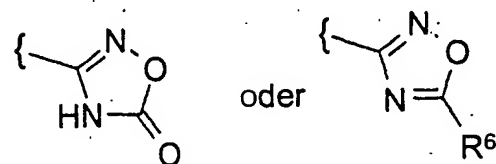


25

worin

R<sup>1</sup> H, Cl, F, OH, OA, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, NH<sub>2</sub>, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, CN, CONH<sub>2</sub>, CSNH<sub>2</sub>, C(=NH)SA, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH-OH)-NH<sub>2</sub>, C(=NH-O-COA)-NH<sub>2</sub>, C(=NH-O-COAr)-NH<sub>2</sub>, C(=NH-O-COHet)-NH<sub>2</sub>, C(=NH)-OA, C(=NH)NHNH<sub>2</sub>, C(=NH)NHNHA, C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA, C(=NH)NH-COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar, C(=NH)NH-COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het, NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar,

30



35

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>2''</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, CF<sub>3</sub>, Cl, F, COA, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCOA, CH<sub>2</sub>NHCOOA, OH, OA, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA oder SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>,

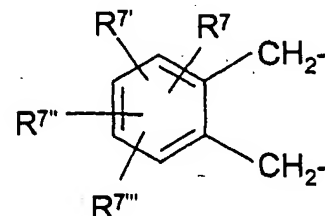
40

R<sup>3</sup> A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het,

R<sup>4</sup> A,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> zusammen auch (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(NH-COOA)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(NH-CH<sub>2</sub>-COOA)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH[NH-CH(A)-COOA]-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S(O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> oder

45



50

R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>5''</sup>, R<sup>5'''</sup> jeweils unabhängig voneinander (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het, Ar, Py oder R<sup>2</sup>,

55

R<sup>6</sup> OH, A oder Ar,

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>7''</sup>, R<sup>7'''</sup> jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, OA, COOH, COOA, COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, CONH<sub>2</sub>, CONHA oder CONA<sub>2</sub>,

60

R<sup>8</sup> H, A, COA, COOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOA, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A oder SO<sub>3</sub>H,

R<sup>9</sup> H, A oder Benzyl,

U CO oder CH<sub>2</sub>,

65

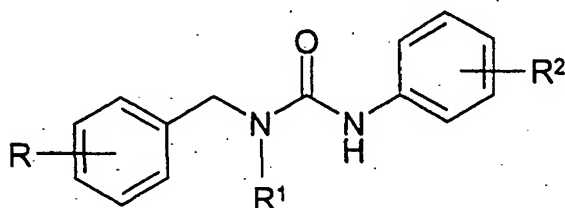
V NH oder CO,

W fehlt oder CO,

X CH oder N,

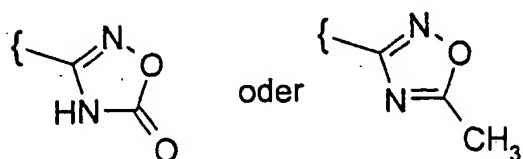
Y fehlt, CH<sub>2</sub>, CO oder SO<sub>2</sub>,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1–20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome, -CH=CH- oder -C≡C- und/oder 1–7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CF<sub>3</sub>, Hal, OH, OA, OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>Ar, COOH, COOA, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar', COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CONHAr', CHO, COA, COAr', CH<sub>2</sub>Ar', (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NA<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCHO, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar', (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, NO<sub>2</sub>, CN, CSNH<sub>2</sub>, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA oder C(=NH)NHCOOAr' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,  
 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR<sup>9</sup>, N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NHCOA, COOR<sup>9</sup>, CON(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>9</sup>, oder S(O)<sub>2</sub>A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,  
 Het ein- oder zweikerniger gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit 1–4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch A, CF<sub>3</sub>, Hal, OH, OA, OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>Ar, COOH, COOA, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar', CONH<sub>2</sub>, CONHA, COA, COAr', CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA, CH<sub>2</sub>NHCHO, CH<sub>2</sub>NHCOA, CH<sub>2</sub>NHCOOA, NO<sub>2</sub>, CN, CSNH<sub>2</sub>, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA, C(=NH)COOAr' und/oder Carbonylsauerstoff substituiert ist,  
 Py unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A, Hal, CN, CONH<sub>2</sub>, CONHA, COOH, COOA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA, CH<sub>2</sub>NHCHO, CH<sub>2</sub>NHCOA, CH<sub>2</sub>NHCOOA, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, CH<sub>2</sub>OAr, CH<sub>2</sub>OCOA, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> substituiertes 2-, 3- oder 4-Pyridyl,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 1 oder 2,  
 m 0, 1 oder 2,  
 p 2, 3, 4 oder 5  
 bedeuten,  
 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,  
 l) Verbindungen der Formel I



worin

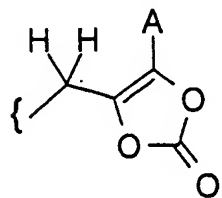
R CN, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -CO-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, das auch einfach mit Ar', OH, O-COA, O-COAr, OCOOA, OCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(A)<sub>2</sub>, -COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, OCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, CO-C(A)<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, COOA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



R<sup>1</sup> R<sup>4</sup>, Ar, Ar' oder X,

R<sup>2</sup> einfach durch SA, SOA, SO<sub>2</sub>A, SONHA, SO<sub>2</sub>NHA, CF<sub>3</sub>, COOA, CH<sub>2</sub>NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

R<sup>3</sup> CHal<sub>3</sub>, OCOA oder



R<sup>4</sup> Alkyl mit 1–20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH- Gruppen und/oder auch 1–7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

A H oder Alkyl mit 1–20 C-Atomen,

A' Alkyl mit 1–10 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A', OH, OA', NH<sub>2</sub>, NHA', NA'<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA'<sub>2</sub>, SA, SOA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA' oder SO<sub>2</sub>NA'<sub>2</sub> substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

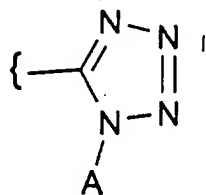
Ar' (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A', OA', NH<sub>2</sub>, NHA', NA'<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NHCOA',

NHSO<sub>2</sub>A', COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA', COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SA', SOA', SO<sub>2</sub>A' und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

X (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Y,

Y COOA oder



Hal F, Cl, Br oder I,

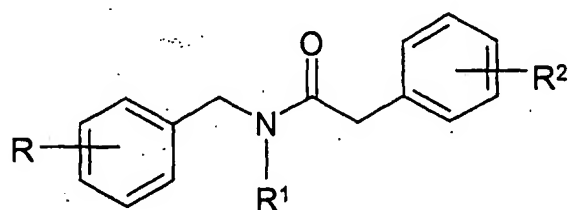
n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

m 0 oder 1

bedeuten,

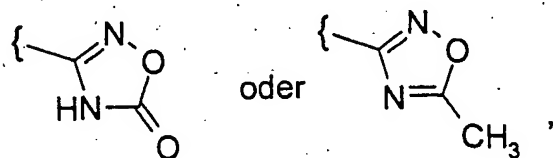
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,

m) Verbindungen der Formel I



worin

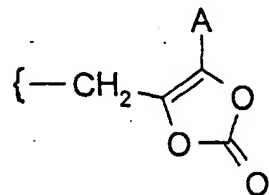
R CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CO-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub> oder -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, das auch einfach durch OH, -OCOOA, OCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NAA', -COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NAA', -OCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, -COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, -CO-CAA'-R<sup>3</sup>, -COO-CAA'-R<sup>3</sup>, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



R<sup>1</sup> unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome ersetzt sein können, Ar, Ar' oder X,

R<sup>2</sup> einfach durch S(O)<sub>p</sub>A, S(O)<sub>p</sub>NHA, CF<sub>3</sub>, COOA, CH<sub>2</sub>NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

R<sup>3</sup> -C(Hal)<sub>3</sub>, -O(C=O)A oder



Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, NAA', NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA', S(O)<sub>p</sub>A, S(O)<sub>p</sub>NAA' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Ar' -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar,

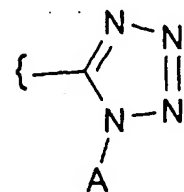
A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen,

A' unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,

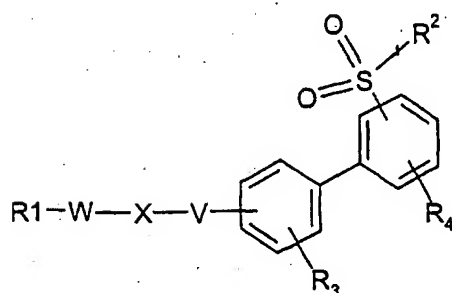
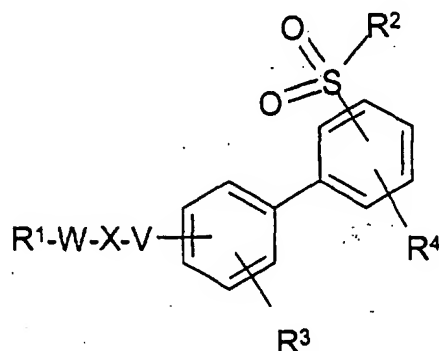
X -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y,

Y COOA oder



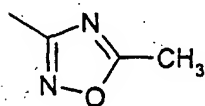
Hal F, Cl, Br oder I,

m 0 oder 1,  
n 1, 2, 3; 4, 5 oder 6,  
p 0, 1 oder 2  
bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,  
n) Verbindungen der Formel I

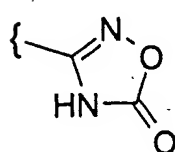
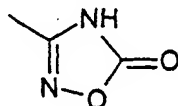


worin bedeuten:

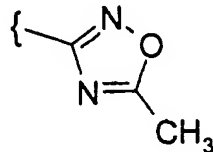
R<sup>1</sup>: durch -C(=NH)NH<sub>2</sub>, das auch einfach durch -COA, -CO-[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-Ar', -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann, -NHC(=NH)-NH<sub>2</sub>,



oder



oder



substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls durch -A, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Hal, -NR<sup>5</sup>COA, -NR<sup>5</sup>COAr', -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>Ar', -COOR<sup>5</sup>, -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -CONR<sup>5</sup>Ar', -COR<sup>6</sup>, -COAr' oder S(O)<sub>n</sub>A substituiert sein kann;

R<sup>2</sup>: -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>COA, -NR<sup>5</sup>COAr', -NR<sup>5</sup>COOR<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>: unabhängig voneinander, -H, -A, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Hal, -NR<sup>5</sup>COA, -NR<sup>5</sup>COAr', -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>Ar', -COOR<sup>5</sup>, -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -CONR<sup>5</sup>Ar', -COR<sup>6</sup>, -COAr', -S(O)<sub>n</sub>Ar', S(O)<sub>n</sub>A;

R<sup>5</sup>: -H, -A, -C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)Ar' oder -C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)Het;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>: unabhängig voneinander -H, -A oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-Ar';

R<sup>8</sup> H oder A

X: -O-, -NR<sup>5</sup>-, -CONR<sup>5</sup>-, -N(SO<sub>2</sub>Ar)-, -N(SO<sub>2</sub>Het)-;

W: -(C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-, -OCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, 1,3-phenylen, 1,3-phenylen-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, 1,4-phenylen, 1,4-phenylen-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-;

V: -(C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

A: Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CH=CH-Gruppen und auch durch 1 bis 7 H-Atome durch F ersetzt sein können;

Ar: unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -Ar', -Het, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Hal, -NR<sup>5</sup>COA, -NR<sup>5</sup>COAr', -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>Ar', -COOR<sup>5</sup>, -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -CONR<sup>5</sup>Ar', -COR<sup>6</sup>, -COAr', oder -S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

Ar': unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Hal, -NR<sup>6</sup>COA, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, -COOR<sup>6</sup>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> oder -S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

Het: einen ein-, zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclen mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-



Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Hal, -NR<sup>6</sup>COA, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, -COOR<sup>6</sup>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, -S(O)<sub>n</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann;

Hal: -F, -Cl, -Br oder -I;

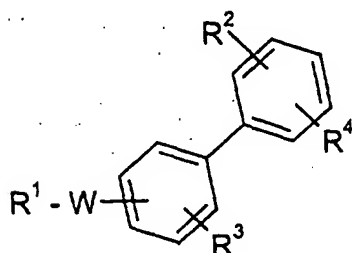
5 I: 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

m: 0 oder 1;

n: 0, 1 oder 2;

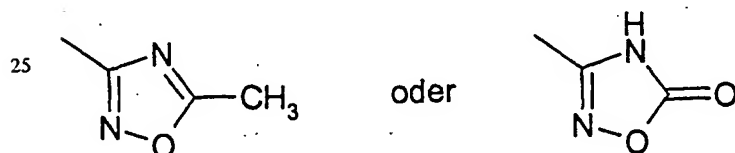
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,

o) Verbindungen der Formel I



20 worin bedeuten:

R<sup>1</sup>: durch -C(=NH)NH<sub>2</sub>, das auch einfach durch -COA, -CO-[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar', -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann, -NHC(=NH)-NH<sub>2</sub>, -CON=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,



30 substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls durch -A, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Hal, -NR<sup>5</sup>COA, -NR<sup>5</sup>COAr', -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>Ar', -COOR<sup>5</sup>, -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>7</sup>, -COAr' oder S(O)<sub>n</sub>A substituiert sein kann;

R<sup>2</sup>: -S(O)<sub>n</sub>A, -CF<sub>3</sub>, -COOR<sup>7</sup>, -OA;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>: unabhängig voneinander, -H, -A, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Hal, -NR<sup>5</sup>COA, -NR<sup>5</sup>COAr', -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>Ar', -COOR<sup>5</sup>, -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -CONR<sup>5</sup>Ar', -COR<sup>7</sup>, -COAr', -S(O)<sub>n</sub>A;

35 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>: unabhängig voneinander -H, -A, -[C(R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>n</sub>Ar' oder -[C(R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>n</sub>Het;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>: unabhängig voneinander -H oder -A;

W: -[C(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>l</sub>]-, -OC(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)CONR<sup>5</sup>[C(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>l</sub>]-,

A: Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CH=CH-Gruppen und auch 1 bis 7 H-Atome durch -F ersetzt sein können;

40 Ar: unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -Ar', -Het, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Hal, -NR<sup>5</sup>COA, -NR<sup>5</sup>COAr', -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>Ar', -COOR<sup>5</sup>, -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -CONR<sup>5</sup>Ar', -COR<sup>7</sup>, -COAr', -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ar' oder -S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

Ar': unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Hal, -NR<sup>7</sup>COA, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>A, -COOR<sup>7</sup>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup> oder -S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

45 Het: einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -Hal, -NR<sup>7</sup>COA, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>A, -COOR<sup>7</sup>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann;

Hal: -F, -Cl, -Br oder -I;

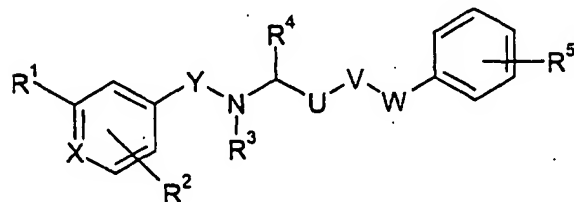
50 I: 0 oder 1;

m: 1 oder 2;

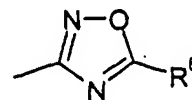
n: 0, 1 oder 2;

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,

p) Verbindungen der Formel I



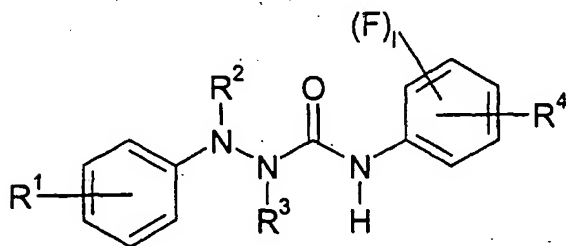
Q<sup>1</sup>=



wobei bedeuten:

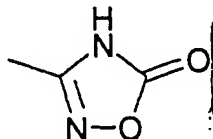
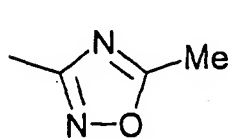
65 R<sup>1</sup> H, Cl, F, OH, OA, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, NH<sub>2</sub>, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, CN, CONH<sub>2</sub>, CSNH<sub>2</sub>, C[NH]SA, C[NH]NH<sub>2</sub>, C[NH]NHA, C[NH]NOH, C[NH]NOA, C[NH]NOCOA, C[NH]NOCOA, C[NH]OA, C[NH]NHNH<sub>2</sub>, C[NH]NHNHA, C[NH]NHCOOA, C[NH]NHCOA, C[NH]NHCOO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar, C[NH]NHCOO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het, NHC[NH]NH<sub>2</sub>, NHC[NH]NHCOOA, NHC[NH]NHCOO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar, Q<sup>1</sup>,

$R^2$  H, ein- oder mehrfach A,  $CF_3$ , Br, Cl, F, COA, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCOA, CH<sub>2</sub>NHCOOA, NHSO<sub>2</sub>A, OH, OA, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA,  
 $R^3$  H, COH, COA, COCF<sub>3</sub>, COOA, SO<sub>2</sub>A  
 $R^4$  H, A,  $-(CH_2)_n$ -Ar,  $-(CH_2)_m$ -Het,  $-(CH_2)_m$ -COOR<sup>7</sup>,  $-(CH_2)_m$ -CONHR<sup>7</sup>,  $-(CH_2)_n$ -S(O)<sub>m</sub>A,  $-(CH_2)_o$ -NH<sub>2</sub>,  $-(CH_2)_o$ -NHCOOA,  $-(CH_2)_o$ -NHCOA,  $-(CH_2)_o$ -NHAr,  $-(CH_2)_o$ -NHC[NH]NH<sub>2</sub>,  $-(CH_2)_o$ -(C[A]OH)-A,  $-(CH_2)_o$ -OH,  $-(CH_2)_o$ -OA,  $-(CH_2)_o$ -OAr,  $-(CH_2)_o$ -OHet,  $-(CH_2)_o$ -OCOOA,  $-(CH_2)_o$ -OCA,  $-(CH_2)_o$ -OCOAr, Ar, Het,  
 $R^5$   $-(CH_2)_n$ -COOH,  $-(CH_2)_n$ -COOA,  $-(CH_2)_n$ -COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, Ar, Py oder R<sup>2</sup>,  
 $R^6$  OH, A, Ar,  
 $R^7$  H, A, Ar, Het,  
 U CO, CH<sub>2</sub>,  
 V NH, CO, O,  
 W Bindung, CO,  
 X CH, N,  
 Y Bindung, CH<sub>2</sub>, CO, SO<sub>2</sub>,  
 n 1, 2,  
 m 0, 1, 2,  
 o, 1, 2, 3, 4, 5,  
 p 2, 3, 4,  
 A Alkyl mit 1-20 C-Atomen (linear, verzweigt, cyclisch), worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CH=CH- oder -C≡C-Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CF<sub>3</sub>, Hal, OA, OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>Ar, COOH, COOA, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar, COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CONHAr, COA, COAr, CH<sub>2</sub>Ar,  $-(CH_2)_m$ -NH<sub>2</sub>,  $-(CH_2)_m$ -NHA,  $-(CH_2)_m$ -NA<sub>2</sub>,  $-(CH_2)_m$ -NHCHO,  $-(CH_2)_m$ -NHCOA,  $-(OH)_m$ -NHCOOA,  $-(CH_2)_m$ -NHCOO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar,  $-(CH_2)_m$ -NHCOO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het,  $-(CH_2)_m$ -Hal,  $-(CH_2)_m$ -Het, NO<sub>2</sub>, CN, CSNH<sub>2</sub>, C[NH]SA, C[NH]OA, C[NH]NH<sub>2</sub>, C[NH]NHOH, C[NH]NHCOOA, C[NH]NHCOOAr substituiertes Phenyl oder Naphthyl,  
 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch A, CF<sub>3</sub>, Hal, OH, OA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>Ar, COOH, COOA, COO-[CH<sub>2</sub>]<sub>m</sub>-Ar, CONH<sub>2</sub>, CONHA, COA, COAr, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA, CH<sub>2</sub>NHCHO, CH<sub>2</sub>NHCOA, CH<sub>2</sub>NHCOOA, NO<sub>2</sub>, CN, CSNH<sub>2</sub>, C[NH]SA, C[NH]OA, C[NH]NH<sub>2</sub>, C[NH]NHOH, C[NH]NHCOOA, C[NH]NHCOOAr, und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,  
 Py 2-, 3- und/oder 4-Pyridyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert durch A, Hal, CN, CONH<sub>2</sub>, CONHA, COOH, COOA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA, CH<sub>2</sub>NHCHO, CH<sub>2</sub>NHCOA, CH<sub>2</sub>NHCOOA, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, CH<sub>2</sub>OAr, CH<sub>2</sub>OCOA, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>,  
 Hal F, Cl, Br, I,  
 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,  
 q) Verbindungen der Formel I



wobei bedeutet:

$R^1$   $-(CH_2)_n$ -NH<sub>2</sub>,  $-\text{CON}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{=NH})-\text{NH}_2$  oder  $-\text{C}(\text{=NH})-\text{NH}_2$ , das auch einfach mit -OH, -OCOOA, -OCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(A)<sub>2</sub>, -OCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het, -CO-C(A)<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, -COOA, -COSA, -COOAr, -COOAr' oder durch



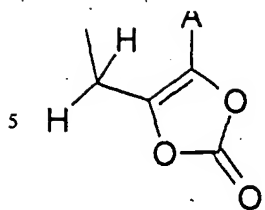
substituiert sein kann,

$R^2$  H, COOA,

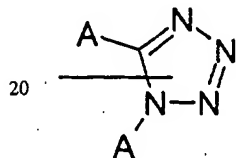
$R^3$  unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome ersetzt sein können, Ar, Ar', X oder Hal,

$R^4$  mit S(O)<sub>k</sub>A, S(O)<sub>k</sub>NHA, CF<sub>3</sub>, COOA, CH<sub>2</sub>NHA, CN oder OA monosubstituiertes Phenyl,

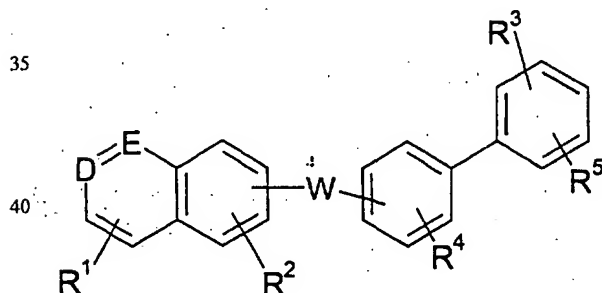
$R^5$  -CHAl<sub>3</sub>, -O(C=O)A oder



- 10 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, S(O)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>NHA, S(O)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub> substituiertes Phenyl oder Naphthyl, Ar'-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar,  
 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,  
 15 A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1–20 C-Atomen, X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y,



- 25 Y COOA,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,  
 m 0 oder 1,  
 k 0, 1 oder 2,  
 30 l 0, 1, 2, 3 oder 4,  
 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,  
 r) Verbindungen der Formel I



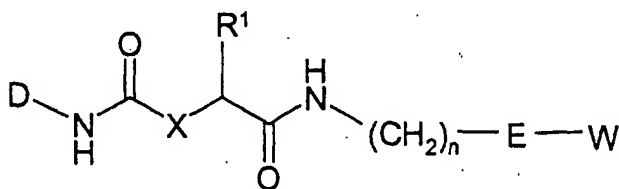
- 45 worin bedeuten:  
 -D=E- -N=C(NH<sub>2</sub>)- oder -C(NH<sub>2</sub>)=N-,  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NR<sup>6</sup>COA, NR<sup>6</sup>COAr', NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>Ar',  
 COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CONR<sup>6</sup>Ar', COR<sup>7</sup>, COAr', S(O)<sub>n</sub>A,  
 R<sup>3</sup> SO<sub>2</sub>(NR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, CF<sub>3</sub>, COOR<sup>6</sup>, OA, CN,  
 50 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> unabhängig voneinander H, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NR<sup>6</sup>COA, NR<sup>6</sup>COAr', NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>Ar',  
 COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CONR<sup>6</sup>Ar', COR<sup>7</sup>, COAr', S(O)<sub>n</sub>A,  
 R<sup>6</sup> H, A, [C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar' oder [C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het,  
 R<sup>7</sup> H oder A,  
 W CONR<sup>6</sup>C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>CONR<sup>6</sup>[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>l</sub>-, -NR<sup>6</sup>C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>CONR<sup>6</sup>[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>l</sub>-, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>CONR<sup>6</sup>[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>l</sub>- oder  
 55 -OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>CONR<sup>6</sup>[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>l</sub>-,  
 A Alkyl mit 1–20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CH=CH-Gruppen  
 und auch 1–7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
 Ar unsubstituiertes oder ein, zwei oder dreifach durch A, Ar', Het, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NR<sup>6</sup>COA, NR<sup>6</sup>COAr',  
 NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>Ar', COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CONR<sup>6</sup>Ar', COR<sup>7</sup>, COAr', SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>n</sub>Ar' oder S(O)<sub>n</sub>A substituiertes  
 60 Phenyl oder Naphthyl,  
 Ar' unsubstituiertes oder ein, zwei oder dreifach durch A, OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NR<sup>7</sup>COA, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>7</sup>,  
 CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, CORT, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup> oder S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,  
 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder  
 S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein, zwei- oder dreifach durch A, OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
 65 Hal, NR<sup>7</sup>COA, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>7</sup>, CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>, S(O)<sub>n</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein  
 kann,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1 oder 2,

m 1 oder 2,

l 0 oder 1,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate;

s) Verbindungen der Formel I



worin

D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup> oder CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituiertes Phenyl oder Pyridyl,R<sup>1</sup> H, Ar, Het, Cycloalkyl oder A, das durch OR<sup>2</sup>, SR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, Ar, Het, Cycloalkyl, CN, COOR<sup>2</sup> oder CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituiert sein kann,R<sup>2</sup> H oder A,E Phenylen, das ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup> oder CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituiert sein kann, oder Piperidin-1,4-diyl,W Ar, Het oder N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> und falls E = Piperidin-1,4-diyl, auch R<sup>2</sup> oder Cycloalkyl,

X NH oder O,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1–10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1–7 H-Atome durch F ersetzt sein können,Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup>, CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>COA, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>, SO<sub>3</sub>H oder S(O)<sub>m</sub>A substituiertes Phenyl,Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup>, CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>OA, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>, SO<sub>3</sub>H oder S(O)<sub>m</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0 oder 1,

m 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

[0045] Andere bevorzugte Faktor Xa Inhibitoren sind z. B. die in den nachstehenden Dokumenten beschriebenen Verbindungen:

a) in WO 97/30971, Seite 4, Zeile 5 bis Seite 13, Zeile 19;

b) in EP 0 921 116 A1, Seite 2, Zeile 1 bis Zeile 51;

c) in EP 0 540 051 B1, Seite 2, Zeile 41 bis Seite 3, Zeile 14;

d) in EP 0 798 295 A1, Seite 69, Zeile 10 bis Seite 71, Seite 53;

[0046] Bevorzugte andere Verbindungen sind ausgewählt aus der Gruppe Defibrotide, Desirudin oder Lepirudin.

[0047] Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

[0048] In den Verbindungen der Formeln II oder III haben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X und n die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

[0049] Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1–6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6–10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

[0050] Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

[0051] Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

[0052] Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

[0053] Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

[0054] Verbindungen der Formel II können z. B. durch Umsetzung mit POCl<sub>3</sub> aus Verbindungen erhalten werden, die aus Thiophenderivaten und CN-substituierten Alkylencarbonsäureestern aufgebaut werden (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)).

[0055] Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa –20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

[0056] Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise

des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

[0057] Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

[0058] Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umzuwandeln, z. B. indem man einen Ester oder eine Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert.

[0059] Estergruppen können z. B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

[0060] Carbonsäuren können z. B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden. Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Carbonitrile.

[0061] Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

[0062] So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

[0063] Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z. B. Ethanolamin.

[0064] Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

[0065] So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

[0066] Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z. B. Ethanolamin.

[0067] Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

[0068] Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und mindestens ein Antithromboticum sowie enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe.

[0069] Die Herstellung der pharmazeutischer Zubereitungen geschieht insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei werden die Wirkstoffe zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

[0070] Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine. Sie können ferner als Nasensprays verabreicht werden.

[0071] Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, all-

gemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

[0072] Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung der beschriebenen pharmazeutischen Zubereitungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

[0073] Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung der erfindungsgemäßen Formulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

[0074] Die Bestandteile der neuen pharmazeutischen Zubereitung werden vorzugsweise kombiniert verabreicht. Sie können aber auch einzeln gleichzeitig oder aufeinanderfolgend verabreicht werden.

[0075] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz und
- (b) einer wirksamen Menge eines Antithromboticums.

[0076] Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z. B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz und des Antithromboticums gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

[0077] Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

[0078] Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

[0079] Massenspektrometrie (MS):

EI (Elektronenstoß-Ionisation) M<sup>+</sup>

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)<sup>+</sup>

#### Beispiel 1

[0080] 1,9 g 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester [erhältlich durch Cyclisierung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-3-carbonsäuremethylester mit 3-Cyanpropionsäuremethylester und nachfolgender Chlorierung mit Phosphoroxichlorid/Dimethylamin] und 2,3 g 3-Chlor-4-methoxybenzylamin ("A") in 20 ml N-Methylpyrrolidon werden 5 Stunden bei 110° gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2,6 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester als farbloses Öl.

[0081] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 3-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 3-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 3-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 3-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 2-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-essigsäuremethylester

2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäuremethylester.

[0082] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

mit 3-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

mit 3-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

mit 3-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

mit 3-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

[0083] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

mit 4-(4,6-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

[0084]. Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methyldioxybenzylamin

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

mit 4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

mit 4-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

[0085] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester

mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester

mit 5-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester

mit 5-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester

mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester

mit 5-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester

[0086] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methyldioxybenzylamin



- mit 5-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester; 5
- mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- mit 5-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester 10  
 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- mit 5-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester; 15
- mit 5-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.
- [0087] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"  
 mit 7-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester; 20
- mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester 25  
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- mit 7-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- mit 7-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester 30  
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- mit 7-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- mit 7-(4-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester. 35
- [0088] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin  
 mit 7-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester 40  
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester; 45
- mit 7-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- mit 7-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- mit 7-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester 50  
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- mit 7-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.
- [0089] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"  
 mit 2-[4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester 55  
 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester;
- mit 2-[4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester  
 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester; 60
- [0090] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin  
 mit 2-[4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester  
 2-[4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester.
- [0091] Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin 65  
 mit 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester  
 3-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester;  
 mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester



- 4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester;  
mit 5-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
5-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester;  
mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester  
5 4-[4-Benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;  
mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
5-[4-Benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

## Beispiel 2

- 10 [0092] 2,2 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester wird in 20 ml Ethylenglycolmonomethylether gelöst und nach Zugabe von 10 ml 32%iger NaOH 5 Stunden bei 110° gerührt. Nach Zugabe von 20%iger HCl wird mit Dichlormethan extrahiert. Durch Zugabe von Petro-  
15 lether erhält man 2,0 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, F. 229°.
- [0093] Die ausgefallenen Kristalle werden in 30 ml Isopropanol gelöst und mit 0,5 g Ethanolamin versetzt. Nach Kri-  
stallisation erhält man 1,35 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyri-  
midin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 135°.
- [0094] Analog erhält man aus den unter Beispiel 1 aufgeführten Estern die nachstehenden Carbonsäuren:
- 20 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
25 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure, Etha-  
nolaminsalz, F. 126°;  
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
30 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
35 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;  
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;  
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;  
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 142°;  
4-(4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure;  
40 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 170°;  
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;  
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Etha-  
nolaminsalz, F. 114°;  
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;  
45 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;  
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 170°;  
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;  
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;  
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;  
50 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F.  
165°; Ethanolaminsalz, F. 112°;  
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;  
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;  
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F.  
55 156°;  
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;  
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F.  
156°;  
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;  
60 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;  
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;  
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;  
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F.  
167°;  
65 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;  
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;  
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;  
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure, Etha-

- nolaminsalz, F. 130°;  
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;  
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;  
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;  
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure; 5  
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;  
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;  
 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure, Ethanolaminsalz, F. 137°;  
 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure; 10  
 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;  
 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;  
 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;  
 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure; 15  
 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;  
 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl]-essigsäure;  
 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl]-essigsäure;  
 2-[4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl]-essigsäure; 20  
 3-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 126°;  
 4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 133°;  
 5-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 135°;  
 4-[4-Benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 165°;  
 5-[4-Benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 162°. 25

## Beispiel 3

- [0095] 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure und 1,2 Äquivalente Thionylchlorid werden 2 Stunden in Dichlormethan gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäurechlorid. 30  
 [0096] Man überführt in wässriges Ammoniak, rührt eine Stunde und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid. 35

## Beispiel 4

- [0097] 1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Acetonitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid zugegeben. Es wird eine Stunde nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionitril. 40

## Beispiel 5

- [0098] Analog zu den Beispielen 1 und 2 werden die nachstehenden Verbindungen erhalten 45  
 6-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-hexansäure, F. 165°;  
 2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 150°;  
 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-2,2-dimethylbuttersäure, Ethanolaminsalz, F. 130°; 50  
 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-2,2-dimethylbuttersäure, Ethanolaminsalz, F. 126°;  
 5-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 179°; 55  
 5-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz F. 136°;  
 5-[4-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 118°;  
 2-[4-(4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-essigsäure, Ethanolaminsalz, F. 119°; 60  
 2-[4-(4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-essigsäure, F. 214°.  
 [0099] Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen: 65

Injektionsgläser

- 5 [0100] Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I, 100 g des Antithromboticums und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg jedes Wirkstoffs.

Beispiel B

Suppositorien

- 10  
15 [0101] Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I, von 20 g eines Antithromboticums mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg jedes Wirkstoffs.

Beispiel C

Lösung

- 20  
25 [0102] Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 1 g eines Antithromboticums, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D

Salbe

- 30  
[0103] Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I, 500 mg eines Antithromboticums mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E

Tabletten

- 35  
40 [0104] Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 1 kg eines Antithromboticums, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg jedes Wirkstoffs enthält.

Beispiel F

Dragees

- 45  
[0105] Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G

Kapseln

- 50  
55 [0106] 2 kg Wirkstoff der Formel I und 2 kg eines Antithromboticums werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapselform gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg jedes Wirkstoffs enthält.

Beispiel H

Ampullen

- 60  
[0107] Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I und 1 kg eines Antithromboticums in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg jedes Wirkstoffs.

Beispiel I

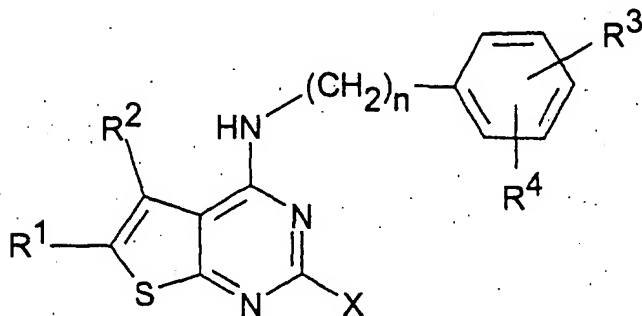
Inhalations-Spray

- 65  
[0108] Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I und 14 g eines Antithromboticums in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und

füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg jedes Wirkstoffs.

## Patentansprüche

1. Pharmazeutische Formulierung enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V-Hemmer und/oder dessen physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.
2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1 enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I



worin

$R^1$ ,  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  immer  $\neq$  H ist,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3–5 C-Atomen,

$R^3$ ,  $R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch Alkylen mit 3–5 C-Atomen,  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$  oder  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,

X einfach durch  $R^7$  substituiertes  $R^5$  oder  $R^6$ ,

$R^5$  lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1–10 C-Atomen, worin eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch  $-CH=CH-$  Gruppen ersetzt sein können, oder  $C_6H_4-(CH_2)_m-$ ,

$R^6$  Cycloalkylalkylen mit 6–12 C-Atomen,

$R^7$  COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2 und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2, worin X durch COOH oder COOA substituiertes  $R^5$  oder  $R^6$  bedeutet; und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

4. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2, worin

$R^1$ ,  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  immer  $\neq$  H ist,

$R^3$  und  $R^4$  zusammen Alkylen mit 3–5 C-Atomen,  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$  oder  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,

X durch COOH oder COOA, substituiertes  $R^5$  oder  $R^6$  bedeuten;

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

5. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2, worin

$R^1$ ,  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  immer  $\neq$  H ist,

$R^3$ ,  $R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,  $R^3$  und  $R^4$  zusammen Alkylen mit 3–5 C-Atomen,  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$  oder  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,

X durch COOH oder COOA substituiertes  $R^5$  oder  $R^6$ ,

n 1 oder 2

bedeuten;

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

6. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2, worin

$R^1$ ,  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  immer  $\neq$  H ist,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3–5 C-Atomen,

$R^3$ ,  $R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,

$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch  $-O-CH_2-O-$ ,

X einfach durch  $R^7$  substituiertes  $R^5$ ,

$R^5$  lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1–10 C-Atomen, oder  $-C_6H_4-CH_2-$ ,

$R^7$  COOH oder COOA,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 und

n 1 oder 2

bedeuten;

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

7. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2, worin

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  immer  $\neq$  H ist,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3–5 C-Atomen,

$R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch  $-O-CH_2-O-$ ,

X einfach durch  $R^7$  substituiertes  $R^5$ ,

$R^5$  lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1–10 C-Atomen; oder  $-C_6H_4-CH_2-$ ,

$R^7$  COOH oder COOA,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 und

n 1 oder 2

bedeuten;

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

8. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2 ausgewählt aus der Gruppe

(a) 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

(b) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

(c) 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

(d) 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

(e) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

(f) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

(g) 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

(h) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

(i) 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure;

(k) 5-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure.

9. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz und mindestens ein Antithromboticum.

10. Pharmazeutische Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 9, worin das Antithromboticum ausgewählt ist aus der Gruppe der Vitamin K Antagonisten, Heparinverbindungen, Thrombozytenaggregationshemmer, Enzyme, Faktor Xa Inhibitoren, Faktor VIIa Inhibitoren, andere antithrombotische Agenzien.

11. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, wobei die Vitamin K Antagonisten ausgewählt sind aus der Gruppe Dicoumarol, Phenindione, Warfarin, Phenprocoumon, Acenocoumarol, Ethyl-biscoumacetat, Clorindione, Diphenadione, Tiocloamarol.

12. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, wobei die Heparinverbindungen ausgewählt sind aus der Gruppe Heparin, Antithrombin III, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Parnaparin, Reviparin, Danaparoid, Tinzaparin, Sulodexide.

13. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, wobei die Thrombozytenaggregationshemmer ausgewählt sind aus der Gruppe Ditazole, Cloricromen, Picotamide, Clopidogrel, Ticlopidine, Acetylsalicylsäure, Dipyridamole, Calcium carbassalat, Epoprostenol, Indobufen, Iloprost, Abciximab, Tirofiban, Aloxiprin, Intrifiban.

14. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, wobei die Enzyme ausgewählt sind aus der Gruppe Streptokinase, Alteplase, Anistreplase, Urokinase, Fibrinolyse, Brinase, Reteplase, Saruplase.

15. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, wobei andere antithrombotische Agenzien ausgewählt sind aus der Gruppe Defibrotide, Desirudin, Lepirudin.

16. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, wobei das Antithromboticum ausgewählt ist aus der Gruppe der Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten.

17. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe.

18. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

19. Verwendung nach Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

20. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an 5-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-

- [2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz und  
(b) einer wirksamen Menge eines Antithromboticums.
21. Verwendung von 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**